



**Rekomendacja nr 65/2015
z dnia 10 sierpnia 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Oxepilax,
oxcarbazepinum, tabletki, 600 mg, 50 szt.; Oxepilax,
oxcarbazepinum, tabletki, 300 mg, 50 szt., we wskazaniu: padaczka
(monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych
częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi
napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat
i starszych)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego

- Oxepilax, Oxcarbazepinum, tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497;
- Oxepilax, Oxcarbazepinum, tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480;

we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych), na proponowanych warunkach.

Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych) w ramach istniejącej grupy limitowej i obecnym poziomie odpłatności, pod warunkiem zrównania kosztów terapii z jej zastosowaniem, z kosztami karbamazepiny obecnie refundowanej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii medycznej, wskazuje możliwość objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych w celu rozszerzenia możliwych dostępnych opcji terapeutycznych nowej generacji dla dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, dotkniętych padaczką z występowaniem napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu karbamazepiny.



Wyniki oceny skuteczności wnioskowanej technologii oraz bezpieczeństwa wskazują na porównywalny efekt kliniczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii okskarbazepiną zamiast technologii medycznych stosowanych opcjonalnie. Wobec dostępności niskiej i umiarkowanej jakości włączonych badań, przedstawienia badań RCT na zastosowanie okskarbamazepiny wyłącznie w monoterapii, uzyskane efekty kliniczne nie stanowią przesłanek za wyższą wyceną względem dostępnych obecnie refundowanych terapii.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia Oxepilaxem jest terapią droższą od każdego z przedstawionych komparatorów i niezależnie od przyjętej perspektywy, czy to płatnika publicznego, czy też wspólnej płatnika i pacjenta.

Objęcie refundacją ocenianego produktu leczniczego niewątpliwie rozszerzy możliwości terapeutyczne dostępne dla pacjentów z określoną postacią padaczki, jednak jest to uzasadnione jedynie warunkiem zrównania kosztów terapii Oxepilaxem z opcjonalnymi terapiami stosowanymi we wskazaniu będącym przedmiotem analiz.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Oxepilax, oxcarbazepinum, tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497; Oxepilax, Oxcarbazepinum, tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480; we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - okskarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Proponowana cena zbytu netto dla Oxepilax, oxcarbazepinum, tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497 wynosi [redacted]; dla Oxepilax, oxcarbazepinum, tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480 odpowiednio [redacted].

Problem zdrowotny

Opis problemu

Padaczka to zespół objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych, charakteryzujący się nawracającymi zaburzeniami czynności mózgu, wynikającymi z uszkodzenia w okresie okołoporodowym lub późniejszym (np. u ludzi starszych z niedokrwienia mózgu), objawiający się najczęściej w formie napadów, utraty przytomności z drgawkami lub bez nich.

Podłożem padaczki jest nieprawidłowa czynność bioelektryczna mózgu, która może się rozpocząć w pewnym określonym obszarze (ognisko padaczkorodne), a następnie rozprzestrzenić na cały mózg (wyładowania uogólnione). Konsekwencje zdrowotne związane są z nagłą utratą przytomności powodującą upadek chorego oraz wzmożonym (tonicznym) napięciem mięśni, które ogranicza oddech chorego. Częste występowanie napadów, szczególnie dużych, jest bardzo niekorzystne dla mózgu, ponieważ w trakcie napadu dochodzi do częściowego jego niedotlenienia. W czasie napadu może też dojść do przygryzienia języka oraz bezwiednego oddania moczu, a czasem stolca.

Napady padaczkowe mogą występować z różną częstotliwością, od kilku w ciągu dnia, do pojedynczych w ciągu całego życia, a wystąpienie napadu padaczkowego jest trudne do przewidzenia.

Potencjalne niebezpieczeństwo wiąże się z sytuacją wystąpienia napadu np. w czasie prowadzenia pojazdu, wykonywania pracy na wysokości, posługiwania się ostrym narzędziem lub podczas kąpieli.

Klasyfikacja Napadów Padaczkowych opublikowana przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową w 1981 roku (*ILAE*), opierająca się na kryteriach klinicznych i elektroencefalograficznych wyróżnia:

- Napady częściowe (o początku ogniskowym):
 - napady częściowe proste (z zachowaną świadomością),
 - napady częściowe złożone (z zaburzeniami świadomości),
 - napady częściowe wtórnie uogólnione,
- Napady pierwotnie uogólnione (drgawkowe lub nie):
 - napady nieświadomości/ nietypowe napady nieświadomości,
 - napady miokloniczne,
 - napady kloniczne,
 - napady toniczne,
 - napady toniczno-kloniczne,
 - napady atoniczne,
- Niesklasyfikowane napady padaczkowe.

Międzynarodowa Klasyfikacja Padaczek i Zespołów Padaczkowych uwzględniająca kryteria kliniczne, elektroencefalograficzne i etiologię wyróżnia:

- Padaczki i zespoły ogniskowe (zlokalizowane):
 - idiopatyczne,
 - objawowe,
 - kryptogenne,
- Padaczki i zespoły uogólnione:
 - idiopatyczne,
 - kryptogenne lub/i objawowe zespoły,
 - objawowe
- Padaczki i zespoły nie określone czy ogniskowe czy uogólnione:
 - z napadami uogólnionymi i ogniskowymi,
 - bez wyraźnych cech uogólnionych czy ogniskowych,
- Zespoły specjalne:
 - zespoły sytuacyjne.

Populację docelową w przedmiocie zlecenia stanowią pacjenci (dorośli i dzieci w wieku od 6 roku życia), ze wskazaniem obejmującym napady padaczkowe częściowe z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Rokowanie

Właściwe zaklasyfikowanie padaczki ma istotne znaczenie dla wdrożenia efektywnego celowanego leczenia i dla rokowania. Ogólnie przyjmuje się, że prawie wszystkie padaczki idiopatyczne (samoistne), zarówno uogólnione, jak i częściowe, najlepiej reagują na leki i mają najlepsze rokowanie; u 60-90% pacjentów udaje się zahamować napady leczeniem farmakologicznym.

Poza ciężkimi zespołami padaczkowymi istnieje grupa padaczek o dobrym rokowaniu. Takim przykładem są łagodne padaczki z napadami częściowymi z okolic środkowo-skroniowych (BECTS) czy potylicznych, które stanowią prawie ¼ padaczek dziecięcych. Napady o tym charakterze zaczynają się zwykle w wieku 2-14 lat ze szczytem zachorowań koło 5-9 roku życia. Uważa się, że rokowanie u

pacjentów z BECTS jest bardzo dobre – napady łatwo poddają się leczeniu i mijają spontanicznie wraz z upływem lat i dorastaniem.

Niezbyt korzystne wyniki leczenia uzyskuje się w padaczkach częściowych objawowych (40-50%), przy czym efekt terapeutyczny zależy w dużej mierze od rodzaju zmian leżących u podłoża napadów.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Ocenia się, że na padaczkę choruje około 1% ludzi na świecie. W Polsce cierpi na nią ok. 400 tysięcy osób. Współczynnik chorobowości waha się od 1.5 (Japonia) do 37 (Nigeria) na 1000 osób. W Polsce wynosi on około 7/1000 mieszkańców.

Zachorowalność na padaczkę jest nieco wyższa u mężczyzn niż u kobiet, wyraźnie wyższa u dzieci i osób powyżej 65 roku życia. Średni współczynnik zachorowalności w populacji na świecie wynosi od 32 do 48/100 000 osób/rok.

Przyczyny śmierci związanej z padaczką zwykle dzieli się je na dwie kategorie: śmierć związana ze stanem padaczkowym i napadami oraz nagłą niespodziewaną śmierć u osób z padaczką (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy* definiowany jako nagły, nieoczekiwany zgon pacjenta z rozpoznaną padaczką).

Umieralność w populacji chorych na padaczkę jest dwukrotnie wyższa niż u ludzi zdrowych. SUDEP może być przyczyną śmierci od 0,09 do 2,3/1000 osób/rok, a najwyższa jest w populacji z ciężką, lekooporną padaczką (od 3 do 9/1000 osób/rok). Śmiertelność wśród dzieci z padaczką może być nawet 90 razy większa niż śmiertelność ich rówieśników niechorujących na padaczkę.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów w leczeniu farmakologicznym we wnioskowanej populacji chorych w Polsce stosowane są i finansowane ze środków publicznych: karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu oraz lewetyracetam, klonazepam, diazepam, lamotrygina, fenobarbital, primidon, fenytoina, etosuksymid.

Stosowane od lat leki klasyczne to m. in. pochodne benzodiazepin, kwas walproinowy, walproinian sodu, karbamazepina, do leków nowej generacji zalicza się lewetyracetam, lamotryginę, topiramę, okskarbazepinę, gabapentynę, wigabatrynę.

Z uwagi na częstość i koszt stosowania, a także zarejestrowane i finansowanie ze środków publicznych wskazania do stosowania jako komparatory dla okskarbazepiny we wnioskowanej populacji w analizie wnioskodawcy wskazano 4 substancje: karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu oraz lewetyracetam.

Opis wnioskowanego świadczenia

Uważa się, że działanie farmakologiczne produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepiny) wywierane jest głównie przez farmakologicznie aktywny metabolit (MHD) i oparte na blokadzie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych. Prowadzi to do stabilizacji nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, hamuje powtarzające się wyładowania neuronalne oraz zmniejsza rozprzestrzenianie się impulsów synaptycznych. Ponadto, wzmożone przewodnictwo potasu oraz modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych może także przyczyniać się do przeciwdrgawkowego działania leku.

Zgodnie z ChPL, Oxepilax jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Wskazanie wnioskowane obejmuje stosowanie Oxepilaxu w I rzucie leczenia padaczki zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Oxepilax oraz substancja oxcarbazepinum (także jako produkty lecznicze Karbagen i Trileptal) w ramach grupy limitowej 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykabazepina - stałe postacie farmaceutyczne, są obecnie dostępne w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową, we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Oxepilaxu (OXY), jako leku I rzutu stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, dokonano w porównaniu z wybranymi komparatorami: karbamazepiną, walproinianem sodu i lewetyracetamem, i przeprowadzono na podstawie opublikowanych wyników 6 wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną bez zamaskowania: SANAD [Marson 2007a, Marson 2007b, Jacoby 2015, Bonnett 2012], Dizdärer 2000 (abstrakt), Donati 2006, 2007, Coppola 2008, i jednego kontrolowanego badania klinicznego Gniatkowska-Nowakowska 2010 (abstrakt):

- łącznie w populacji 856 pacjentów z dolną granicą wieku wynoszącą 3 lata;
- ocenionych na 2-3/5 punkty w skali Jadad; (Christe 1997 4/5 punkty);
- z hipotezą *non-inferiority*;
- z okresem obserwacji: od 6 do 24 miesięcy.

OKSKARBAZEPINA vs KARBAMAZEPINA

Istotnie statystycznie różnice na korzyść okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wykazano dla następujących punktów końcowych:

- ryzyko wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką: RR = 0,21 (95%CI: 0,05; 0,81); NNT= 29 [95%CI: 16; 137], $p < 0,05$;

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$) dla podania OXY w porównaniu do karbamazepiny w zakresie:

- czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego;
- zmian jakości życia ocenianych w kontekście występowania i nasilenia niepokoju oraz depresji, stopnia opanowania, występowania i nasilenia działań niepożądanych w trakcie leczenia oraz zaburzeń neuropsychologicznych, a także odczuwanej stygmatyzacji z powodu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata;
- zmian jakości życia ocenianych w kontekście ryzyka średniej/słabej percepcji ogólnego stanu zdrowia, poczucia pogorszenia stanu zdrowia względem stanu przed rozpoczęciem badania, niepokoju dotyczącego wcześniejszych oraz przyszłych napadów padaczkowych, poczucia ograniczenia w życiu społecznym, jaki słabej ogólnej oceny jakości życia w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata;

- prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy;
- czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych; ryzyko względne wystąpienia niepowodzenia leczenia także wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi;
- czasu do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych; oszacowana na podstawie dostępnych danych korzyść względna uzyskania 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami;
- czasu do osiągnięcia 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych; oszacowana na podstawie dostępnych danych korzyść względna uzyskania 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami;
- ryzyka wycofania pacjentów z badania: z jakichkolwiek przyczyn; z powodu potwierdzenia braku analizowanej jednostki chorobowej;
- ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia, w tym: wycofania z badania z powodu: nieodpowiedniej kontroli napadów, nieakceptowalnych działań niepożądanych, braku stosowania się do zaleceń lekarskich (*non-compliance*), wystąpienia zgonu związanego z padaczką, wystąpienia określonych działań niepożądanych, zajścia w ciążę oraz decyzja pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu;
- prawdopodobieństwa wycofania pacjentów z badania z powodu remisji choroby trwającej krócej niż 12 miesięcy;
- ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia, w tym: wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia zgonu nie związanego z padaczką, utraty z okresu obserwacji, innych przyczyn;
- prawdopodobieństwa wycofania pacjentów z badania z powodu remisji napadów padaczkowych oraz szansy dalszego stosowania badanego preparatu w momencie zakończenia badania;
- ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką;

Analiza wpływu zastosowanego leczenia (okskarbazepina vs karbamazepina) na funkcje poznawcze u dzieci i młodzieży nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy technologiami w zakresie:

- wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy;
- wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych.

Profil bezpieczeństwa

Podanie okskarbazepiny w porównaniu do terapii karbamazepiną wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym:

- ryzykiem pogorszenia napadów padaczkowych RR/ Peto OR [95% CI] 0,32 [0,10;1,00], NNT/NNH [95%CI] 33 [17;9295]; (SANAD, analiza ITT);
- ryzykiem wzrostu masy ciała RR/ Peto OR [95% CI] 0,21 [0,04;0,99], NNT/NNH [95%CI] 52 [26;3855] (SANAD, analiza PP);
- ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia zmęczenia/senności/sedacji RR/ Peto OR [95% CI] 0,36 [0,13; 0,92], NNT/NNH [95%CI] 4 [3; 47] (Dizdärer 2000);

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym:

- ryzykiem wystąpienia: nudności (RR/ Peto OR [95% CI] 3,00 [1,36;6,60], NNT/NNH [95%CI] 21 [11;74]; RR/ Peto OR [95% CI] 3,94 [1,57;9,87], NNT/NNH [95%CI] 21 [11;59]); (SANAD, analiza ITT i PP);
- ryzykiem podwójnego widzenia: RR/ Peto OR [95% CI] 2,88 [1,00; 8,27], NNT/NNH [95%CI] 41 [17; 23520]; RR/ Peto OR [95% CI] 5,45 [1,27; 23,45], NNT/NNH [95%CI] 41 [17; 236]; (SANAD, analiza ITT i PP);

- brakiem różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$):

- w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, pogorszenia napadów padaczkowych zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych (SANAD, analiza PP);
- w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, wzrostu masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych (SANAD, analiza ITT);
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak: zmęczenie, ból głowy, wysypka, zawroty głowy, zwiększenie apetytu, gorączka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, infekcje układu oddechowego, zapalenie gardła, wyłysienie, pobudzenie psychomotoryczne oraz sedacja, raportowanych z częstością $\geq 5\%$ w każdej z porównywanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Donati 2006, 2007);
- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Donati 2006, 2007);

W żadnej z analizowanych grup pacjentów pediatrycznych w badaniu Dizdärer 2000 nie raportowano bólu głowy. W badaniu Donati 2006, 2007 do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ($>10\%$) należały: zmęczenie oraz ból głowy w przypadku terapii okskarbazepiną oraz zmęczenie i wysypka u pacjentów stosujących karbamazepinę.

OKSKARBAZEPINA vs WALPROINIAN SODU

Nie odnotowano punktów końcowych, których analiza wskazałaby istotne statystycznie różnice w skuteczności stosowania porównywanych technologii.

Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic dla podania okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wskazano w zakresie:

- prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy;
- wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy;
- wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa

Podanie okskarbazepiny w porównaniu do terapii walproinianem sodu (Donati 2006, 2007) wiąże się z:

- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia wyłysienia: RR/Peto OR [95% CI] 0,051 [0,005; 0,572], $p < 0,05$, NNT/NNH [95%CI] 10 [4; 31];

- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie, ból głowy, wysypka, zawroty głowy, zwiększenie apetytu, gorączka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, infekcje układu oddechowego, zapalenie gardła, pobudzenie psychomotoryczne oraz sedacja, raportowanych z częstością $\geq 5\%$ w każdej z porównywanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.
- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ($>10\%$) należały: zmęczenie oraz ból głowy w przypadku terapii okskarbazepiną oraz ból głowy, zwiększenie apetytu oraz wyłysienie u chorych stosujących walproinian sodu.

OKSKARBAZEPINA vs LEWETYRACETAM

Nie odnotowano punktów końcowych, których analiza wskazałaby istotne statystycznie różnice stosowania porównywanych technologii.

Podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

- prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy (Coppola 2007);
- prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych, a także 75%, 50% oraz $<25\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (Gniatkowska-Nowakowska 2010).

Profil bezpieczeństwa

Podanie okskarbazepiny w porównaniu do terapii lewetyracetamem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy (Coppola 2007);
- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (Gniatkowska-Nowakowska 2010).

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Wyniki badań obserwacyjnych, postmarketingowych, RCT i nierandomizowanych badań klinicznych przedstawione przez wnioskodawcę potwierdzają przewidywalny profil bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego u chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej i pierwotnie uogólnionej.

Zgodnie z ChPL dla Oxepilax do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i uczucie zmęczenia, które występują u ponad 10% pacjentów.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca przedstawił badania o niższej wiarygodności, dotyczące stosowania okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji chorych:

1. Badanie *Dogan 2008*:
 - odsetek chorych bez napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy obserwacji wynosił 75% oraz 51,9%, odpowiednio u pacjentów z rozpoznaniem padaczki kryptogennej oraz padaczki symptomatycznej, a raportowana różnica była istotna statystycznie;
 - 62,6% chorych uzyskało remisję napadów padaczkowych;
 - w subpopulacji chorych w starszym wieku; u 73,6% pacjentów obserwowano brak napadów padaczkowych w okresie co najmniej 12 miesięcy leczenia;
 - 8,8% chorych zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych.
2. Badanie *Franzoni 2006, Franzoni 2009* (36 dzieci z rozpoznaniem wszystkich typów padaczki częściowej tj.: idiopatycznej (w tym padaczki typu BECTS lub łagodnej padaczki niemowlęcej), symptomatycznej oraz kryptogennej):
 - w okresie pierwszych 3 miesięcy terapii,
 - brak napadów padaczkowych raportowano u 58,3% dzieci,
 - co najmniej 50% redukcję częstości napadów obserwowano u 8,3% dzieci
 - odsetek chorych wykazujących <50% redukcję częstości napadów - 8,3% dzieci
 - u 5,6% pacjentów nastąpiło pogorszenie kontroli napadów
 - u 19,5% kontrola napadów bez zmian
 - po upływie 12 miesięcy leczenia:
 - 72,2% pacjentów pediatrycznych pozostawało wolnych od napadów padaczkowych,
 - 77,7% wyniósł odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie definiowaną jako $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych
 - Po upływie 36 miesięcy trwania badania:
 - 20 pacjentów (55,6%) pozostawało wolnych od napadów padaczkowych, z czego 9 chorych zrezygnowało z dalszej terapii okskarbazepiną ze względu na brak napadów padaczkowych przez okres co najmniej 2 lat.
 - odsetek odpowiedzi na leczenie wśród dzieci z padaczką idiopatyczną wynosił 72%,
 - w subpopulacji pacjentów z padaczką symptomatyczną i kryptogenną wynosił odpowiednio: 50% oraz 66,6%.
 - odpowiednie odsetki chorych w przypadku częściowych napadów padaczkowych; prostych, złożonych i wtórne uogólnionych wynosiły: 50%, 90% oraz 80%.
 - 75% pacjentów pediatrycznych nie raportowało żadnych działań niepożądanych
 - u 25% działania niepożądane nieznacznie lub umiarkowanie nasilone.
3. Badanie *Serdaroglu 2003* (monoterapia I rzutu u dzieci i młodzieży >4 rż z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych lub pierwotnie uogólnionych):
 - w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy:
 - brak napadów padaczkowych raportowano u 81,2% chorych z padaczką częściową;
 - brak napadów padaczkowych raportowano u 91,7% pacjentów z padaczką pierwotnie uogólnioną.
4. Badanie *Kothare 2006* (dzieci i młodzież w wieku 5-18 lat):
 - $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 85% pacjentów, w tym u 42% chorych wykazano brak napadów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 16,7 miesięcy.
 - $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w porównaniu do chorych, którzy stosowali uprzednio monoterapię karbamazepiną (89% vs 79%; $p=0,048$).
5. Badanie *Martinez 2006 i Sachdeo 2006* (populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej, monoterapia okskarbazepiną po wcześniejszym stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii):
 - 50% pacjentów doświadczyła $\geq 50\%$ poprawy w zakresie częstości napadów padaczkowych,

- 18% chorych pozostawało wolnych od napadów w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 16 tygodni.
6. Badanie *Pauletto 2006*, (202 pacjentów w wieku do 17 do 83 lat z padaczką częściową, nowo rozpoznaną lub lekooporną; monoterapia okskarbazepiną i terapia wspomagająca.
- pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką poddanych monoterapii:
 - u 72,2% pacjentów nie wystąpiły napady padaczkowe;
 - u 90,7% pacjentów raportowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych;
 - u pacjentów, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą monoterapię innym lekiem przeciwpadaczkowym lub jej zaprzestali ze względu na złą tolerancję:
 - 50% redukcję częstości napadów padaczkowych/miesiąc obserwowano u 72% chorych;
 - całkowitą redukcję napadów – u 40% pacjentów;
 - zastosowanie okskarbazepiny w skojarzeniu z innym AED:
 - u 56,9% oraz 10,3% chorych obserwowano, odpowiednio $\geq 50\%$ oraz 100% redukcję częstości napadów,
7. Badanie *Friis 2003* (947 pacjentów z rozpoznaniem różnych typów padaczki i poddanych monoterapii I lub II rzutu lub terapii wspomagającej w okresie obserwacji wynoszącym 9 lat):
- w subpopulacji chorych z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych, prostych lub złożonych (z towarzyszącymi lub nie – napadami wtórnie uogólnionymi) odsetki pacjentów, u których częstość napadów uległa redukcji wynosiły, odpowiednio: 32,1-38,2% oraz 32,6-39,8%.
 - w populacji ogólnej redukcję częstości napadów padaczkowych raportowano u 32-48% pacjentów;
 - u 51-66% pacjentów częstość ta nie uległa zmianie.
8. Badanie *Van Parys 1994* zróżnicowana populację 260 pacjentów poddanych uprzednio nieskutecznej i/lub źle tolerowanej monoterapii karbamazepiną):
- u 8% chorych raportowano brak napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy;
 - u 32% pacjentów obserwowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów względem stanu początkowego.
9. Badanie *Seneviratne 2008* pacjenci z padaczką częściową, 14,3% - monoterapia, 85,7% - terapia *add-on*, z powodu braku skuteczności/ złej tolerancji poprzedniej terapii):
- brak napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3,5 roku raportowano u 12,2% chorych z ogólnej populacji, w tym u 50% pacjentów poddanych monoterapii oraz 6,0% pacjentów stosujących okskarbazepinę w ramach terapii *add-on*.
 - 2 pacjentów zrezygnowało z dalszej terapii z powodu działań niepożądanych;
10. Badanie *Passarella 2005* (61 pacjentów, w tym 52 chorych poddanych było monoterapii, a 9 pacjentów stosowało terapię wspomagającą; leczenie napadów padaczkowych częściowych lub uogólnionych u chorych wcześniej nieleczonych lub poddanych nieskutecznej/ źle tolerowanej terapii karbamazepiną lub innym lekiem przeciwpadaczkowym):
- odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wynosił 76,9% w przypadku stosowania okskarbazepiny w monoterapii.
11. Badanie *Kim 2014* (oceniało wpływ monoterapii okskarbazepiną na funkcje poznawcze oraz funkcjonowanie psychospołeczne u 52 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem padaczki częściowej):
- w okresie obserwacji wynoszącym od 6 do 12 miesięcy nie raportowano żadnych istotnych statystycznie ani klinicznie zmian w zakresie: subiektywnego odczucia upośledzenia, nastroju depresyjnego, zaburzeń psychologicznych, funkcji poznawczych,

- jak i ogólnej jakości życia, które mogłyby wynikać z długotrwałego stosowania okskarbazepiny.
- w grupie chorych z nowo rozpoznaną padaczką nie obserwowano pogorszenia objawów choroby w okresie od 6 do 12 miesięcy od postawienia diagnozy.
12. Badanie *Sachdeo 2006* (jakość życia pacjentów z padaczką częściową poddanych konwersji z terapii innym lekiem na monoterapię):
- u wszystkich pacjentów, którzy skompletowali kwestionariusz przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 16 tygodni leczenia raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia, ocenianą zarówno łącznie, jak i na podstawie poszczególnych subskal.
 - istotną poprawę raportowano także w odniesieniu od jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related QOL*) w przypadku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych lub z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów w czasie monoterapii okskarbazepiną.
13. Badanie *Mazza 2007* (ocena, czy terapia okskarbazepiną jest skorelowana z ilościową poprawą nastroju oraz zmniejszeniem objawów lękowych u dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi):
- w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące wykazano istotną poprawę nastroju ocenianego w skali CDRS (ang. *Cornell Dysthymia Rating Scale*);
 - u chorych poddanych terapii okskarbazepiną wykazano poprawę wyników analizowanych w skalach oceny nasilenia depresji (ang. *Beck Depression Inventory*; BDI) oraz niepokoju (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*; HARS), jakkolwiek raportowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.
 - w grupie 28 spośród 40 pacjentów leczonych okskarbazepiną, którzy prezentowali cechy dystymii według kryteriów skali CDRS na początku badania, stwierdzono poprawę nastroju zgodną z efektem przeciwdepresyjnym stosowanego leczenia.
14. Badanie *Bertsche 2014* (częstość występowania niepowodzenia monoterapii I rzutu za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 16,9 lat z rozpoznaniem padaczki ogniskowej (częściowej lub uogólnionej):
- wyniki 5-letniej obserwacji wykazały, że w przybliżeniu u 50% chorych leczonych lewetyracetamem konieczna była modyfikacja terapii głównie ze względu na brak skuteczności;
 - ryzyko to było istotnie większe niż w przypadku monoterapii okskarbazepiną;
 - częstość niepowodzenia leczenia z powodu działań niepożądanych w kohorcie pacjentów otrzymujących lewetyracetam była zbliżona do tej obserwowanej wśród chorych leczonych okskarbazepiną.
15. Badanie *Kessler 2013*:
- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia był krótszy w grupie dzieci stosujących lewetyracetam niż w przypadku monoterapii okskarbazepiną;
 - ogólny wskaźnik niepowodzenia terapii z jakichkolwiek przyczyn był wyższy wśród pacjentów stosujących lewetyracetam względem populacji pediatrycznej otrzymującej okskarbazepinę;
16. Badanie *Albani 2004* (populacja z padaczką częściową, po karbamazepinie w monoterapii, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych):
- u 46,1% chorych raportowano $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w wyniku zastosowania okskarbazepiny w monoterapii II rzutu;

- istotną statystycznie redukcję częstości napadów padaczkowych raportowano w obu grupach: bezpośrednie włączenie okskarbazepiny do terapii/stopniowe wprowadzanie leku wraz z progresywnym zwiększaniem dawki.

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę materiałów, należy mieć na uwadze, że:

- w wykorzystanych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa badaniach klinicznych, okskarbazepina oraz interwencje alternatywne, stosowane były w ramach monoterapii; nie przedstawiono wyników badań z zastosowaniem terapii skojarzonej;
- badania włączone do analizy skuteczności odbyły się bez zamaskowania; cechowały się niską i umiarkowaną oceną stopnia wiarygodności w skali Jadad;
- populacja badania SANAD nie była w pełni zgodna z docelową; obejmowała także pacjentów, u których poprzednia monoterapia przeciwpadaczkowa zakończyła się niepowodzeniem, oraz u których po okresie remisji wywołanej leczeniem objawy powróciły po jego zaprzestaniu;
- porównanie skuteczności wnioskowanej technologii z lewetyracetamem i walproinianem sodu wykonano na populacjach pediatrycznych i o mniejszych liczebnościach; dodatkowo badanie porównujące OXY z lewetyracetamem) wykonano dla rozpoznania BECTS (łagodne padaczki z napadami częściowymi z okolic środkowo-skroniowych), a porównanie z walproinianem dotyczyło wpływu leczenia na funkcje poznawcze;
- dolna granica wieku pacjentów włączanych do niektórych badań była niższa niż określona we wniosku;
- pomimo kryterium wiekowego włączenia do badania SANAD określonego na poziomie 4 lat mediana wieku uczestników wynosiła 38 ± 18 lat, a padaczkę ogniskową miało tylko 1,4%, co sugeruje, że badana populacja składała się głównie z dorosłych;
- nie przedstawiono wyników porównania wnioskowanej technologii z produktem złożonym walproinianu sodu z kwasem walproinowym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina, tabletki 300 mg oraz 600 mg) stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia, przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta) w 5,77 letnim horyzoncie czasowym, z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z lewetyracetamem, walproinianem sodu, kwasem walproinowym z walproinianem sodu, kwasem walproinowym, karbamazepiną. Analizę przeprowadzono dla I rzutu leczenia Oxepilaxem stosowanego w monoterapii.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że terapia Oxepilaxem niezależnie od przyjętej perspektywy jest droższa, i tak:

- z perspektywy płatnika publicznego droższa od terapii: lewetyracetamem o 3 273,21 PLN, walproinianem sodu o 3 762,50 PLN, kwasem walproinowym z walproinianem sodu o 3 693,35 PLN, kwasem walproinowym o 5 171,87 PLN i karbamazepiną o 5 977,46 PLN;
- z perspektywy wspólnej droższa od terapii: lewetyracetamem o 3 376,94 PLN, walproinianem sodu o 3 981,25 PLN, kwasem walproinowym z walproinianem sodu o 3 164,74 PLN, kwasem walproinowym o 5 309,66 PLN i karbamazepiną o 5 578,50 PLN;

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- schemat dawkowania przyjęty na podstawie różnych źródeł;
- przedstawienie do oceny jedynie monoterapii w przypadku, gdy wnioskuje się o stosowanie także terapii skojarzonych;
- trudność w jednoznacznym określeniu schematu leczenia, w jakim miałby być Oxepilax stosowany w ramach terapii skojarzonej;
- zastosowany horyzont czasowy, który określono na podstawie badania SANAD, jako horyzont równy średniej długości trwania leczenia, gdzie leczenie dotyczyło głównie populacji dorosłych, dodatkowo wcześniej leczonych podczas, gdy wniosek dotyczy I rzutu leczenia i obejmuje także populację dzieci (padaczki wieku dziecięcego mogą z wiekiem zmieniać swój charakter, przechodząc z jednej formy napadów w inną).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej technologii nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu oszacowano ceny zbytu netto w stosunku do technologii medycznej o najniższym koszcie miesięcznym terapii, czyli karbamazepiny.

Oszacowane w ten sposób urzędowe ceny zbytu wynoszą:

- z perspektywy płatnika publicznego 4,77 PLN dla op. 300 mg Oxepilaxu i 12,83 PLN dla op. 600 mg;

- z perspektywy wspólnej odpowiednio 8,94 PLN i 21,90 PLN.

Wnioskodawca zaproponował ceny zbytu netto na poziomie [] dla opakowania 300 mg leku i [] dla opakowania 600 mg.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz pacjenta w 2,5 rocznym horyzoncie czasowym (końca roku 2017)

Z analizy wpływu na budżet płatnika z perspektywy płatnika publicznego, przedłożonej przez wnioskodawcę wynika, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Oxepilax (okskarbazepina), w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1 za odpłatnością ryczałtową w wariantach podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,7 mln, 5,7 mln i 6,2 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty NFZ związane z leczeniem padaczki we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy to około 56,7 mln, 121,5 mln i 132,4 mln PLN.

W wariantach minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 60 tys., 0,3 mln i 0,3 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantach maksymalnym wzrost wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 3,4 mln, 11,2 mln i 12,3 mln PLN.

Z perspektywy pacjenta wynika, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Oxepilax (okskarbazepina) na wnioskowanych warunkach zmniejszy koszty w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 149 tys., 496 tys., 540 tys. PLN.

W wariantach minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się z obniżeniem kosztów ponoszonych przez pacjenta o ok. 5 tys., 26 tys., 29 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantach maksymalnym spadek wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 283 tys., 933 tys., 1022 tys. PLN.

Agencję przeprowadziła obliczenia własne aktualizując ceny leków zgodnie z obowiązującym na dzień wydania rekomendacji nowym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. Obliczenia wskazały na nieznacznie większe wydatki (ok. 5%) ze strony płatnika publicznego w związku z refundacją leku Oxepilax we wnioskowanym wskazaniu.

Na wnioskowanie o wpływie objęcia refundacją wnioskowanej technologii na podstawie oszacowania przedstawionego przez wnioskodawcę wpływ ma niepewność dotycząca:

- wielkości populacji docelowej; brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych; w oszacowaniach posłużono się danymi z opinii ekspertów; do oszacowania populacji wykorzystano także dane sprzedażowe;
- prognoz przejęcia udziałów w rynku produktów dotychczas stosowanych;
- trudności w przewidzeniu schematu leczenia, w jakim wnioskowana technologia będzie stosowana (monoterapia/leczenie skojarzone).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił dwie propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych:

- objęcie refundacją pierwszego odpowiednika tetrabenazyny (jedynym refundowanym odpowiednikiem jest Tetmodis) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację jedynego odpowiednika na poziomie co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji);
- objęcie refundacją produktów biopodobnych cetuximabum (Erbitux), palivizumabum (Synagis), etanerceptum (Enbrel) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (analogiczna redukcja jak dla leków zarejestrowanych od 2005 roku wobec których obowiązuje okres wyłączności rynkowej oraz związana z nim redukcja ceny zbytu netto zdefiniowana w art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji).

Według rozwiązań wskazanych przez wnioskodawcę wielkość środków uwolnionych w horyzoncie 2,5 letnim osiągnie poziom 84 320 607 zł i przekroczy wzrost wydatków związany z refundacją wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii:

- NICE 2015 – National Institute of Health and Clinical Excellence rekomenduje okskarbazepinę w nowo zdiagnozowanej padaczce (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione) w monoterapii (zalecana w przypadku nieskuteczności karbamazepiny lub lamotryginy) oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych.
- ILAE 2013 - International League Against Epilepsy rekomenduje okskarbazepinę tylko u dorosłych, w nowo zdiagnozowanej padaczce (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione) w monoterapii.
- PTE 2011 - Polskie Towarzystwo Epileptologii rekomenduje okskarbazepinę w nowo zdiagnozowanej padaczce (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione) w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych.

- ANN, AES, 2011 - American Academy of Neurology, American Epilepsy Society rekomenduje okskarbazepinę tylko w terapii wspomagającej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania substancji czynnej - okskarbazepiny - pod postacią produktu leczniczego - Trileptal :

- HAS 2011 rekomenduje utrzymanie Trileptalu na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w monoterapii i leczeniu skojarzonym I rzutu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Oxepilax nie jest finansowany i nie jest dostępny na rynku w żadnym z państw członkowskich Unii Europejskiej oraz państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1276.2015.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Oxepilax, Oxcarbazepinum, tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497; Oxepilax, Oxcarbazepinum, tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480; we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 108/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Oxepilax (okskarbazepina), EAN: 5909991057497, we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Oxepilax (okskarbazepina), EAN: 5909991057497, we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Oxepilax (okskarbazepina), EAN: 5909991057480, we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych).
3. Wniosek o objęcie refundacją leku Oxepilax (okskarbazepina) we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych). Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-17/2015.
4. <http://www.padaczka.pl/index.php?menu=leczenie>
5. <http://www.medonet.pl/>
6. <http://www.padaczka.net.pl/>
7. http://www.ipin.edu.pl/fpn/archiwum/1996/02/FwPiN_2-1996-02.pdf