

# *Diacomit<sup>®</sup> (styrypentol)*

*w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem  
w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt  
(zespół Dravet)*

***Analiza wpływu na budżet***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2016**

**Wykonawca:**

[Redacted text]

**Autorzy:**

[Redacted text]

**Konflikt interesów:**

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2016 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	6
Summary .....	7
Streszczenie .....	11
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet 16	
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie racjonalizacyjnej	18
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	19
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika.....	20
1.1.1 Cel.....	20
1.1.2 Metodyka .....	20
1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Diacomit® do grupy limitowej.....	21
1.1.4 Perspektywa analizy .....	23
1.1.5 Horyzont czasowy.....	23
1.1.6 Porównywane scenariusze .....	24
1.1.7 Populacja docelowa.....	24
1.1.7.1 Definicja populacji docelowej. ....	24
1.1.7.2 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej. ....	24
1.1.7.3 Badanie ankietowe – dane epidemiologiczne.....	30
1.1.7.4 Oszacowanie liczebności populacji osób z zespołem Dravet w Polsce .....	34
1.1.7.5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	39
1.1.7.6 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	40
1.1.7.7 [Redacted] .....	40
1.1.7.8 [Redacted] .....	40
1.1.9 Analiza kosztów .....	46
1.1.9.1 Masa ciała chorych z zespołem Dravet .....	47
1.1.9.2 Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki .....	49
1.1.9.3 Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet.....	50
1.1.9.3.1 Styrypentol .....	50
1.1.9.3.2 Pozostałe leki przeciwpadaczkowe .....	54
1.1.9.4 Zużycie leków przeciwpadaczkowych .....	57

1.1.9.5	Podsumowanie kosztów leków .....	63
1.1.9.6	Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet .....	66
1.1.10	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet .....	72
1.1.11	Wyniki analizy wpływu na budżet .....	77
1.1.11.1	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	77
1.1.11.2	Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy .....	79
1.1.11.2.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	79
1.1.11.2.2	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	81
1.1.11.3	Analiza wpływu na budżet – wariant minimalny.....	83
1.1.11.3.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	83
1.1.11.3.2	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	86
1.1.11.4	Analiza wpływu na budżet – wariant maksymalny.....	88
1.1.11.4.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	88
1.1.11.4.2	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	90
1.1.11.5	Analiza wrażliwości.....	93
1.1.11.5.1	Perspektywa płatnika publicznego.....	94
1.1.11.5.2	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta.....	99
1.2	Walidacja wewnętrzna modelu.....	105
1.3	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	106
1.4	Aspekty etyczne i społeczne .....	106
1.5	Wnioski końcowe .....	108
2.	Analiza racjonalizacyjna.....	110
2.1	Cel.....	111
2.2	Metodyka .....	111
2.3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	111
2.4	Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (Enbrel®)....	112
2.5	Bilans wydatków płatnika.....	114
3.	Piśmiennictwo .....	116
4.	Załącznik .....	123
■	.....	124
4.2	Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit (MZ 2015).....	125

4.3	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet (I-X. 2015 r.).....	126
4.4	Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w leczeniu zespołu Dravet .....	136
4.5	Ceny apteczne preparatów zawierających klobazam .....	152
4.6	Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych.....	153
4.7	Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych - analiza wrażliwości.....	155
4.8	Zużycie leków .....	156
4.9	Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości.....	157
4.10	Szybki przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki.....	163
4.11	Wycena punktowa świadczeń .....	184
4.12	Pozostałe koszty nielekowe leczenia zespołu Dravet oszacowane na podstawie zużycia zasobów z modelu kanadyjskiego – analiza wrażliwości.....	187
4.13	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej .....	190
4.14	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	191
4.15	Spis tabel .....	192
4.16	Spis wykresów .....	198

## Wykaz skrótów

<b>AEK</b>	Analiza Efektywności Klinicznej
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>BA</b>	Badanie ankietowe
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i> )
<b>CBZ</b>	karbamazepina
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CLB</b>	klobazam
<b>CPI</b>	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer price index</i> )
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ECG</b>	Elektrokardiografia
<b>EEG</b>	Elektroencefalografia
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>LEV</b>	lewetyracetam
<b>LTG</b>	lamotrygina
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OIOM</b>	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
<b>PB</b>	fenobarbital
<b>PHT</b>	fenytoina
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PPP+P</b>	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta
<b>PRE</b>	prednizon
<b>SCN1A</b>	gen kodujący podjednostkę typu I $\alpha$ kanału sodowego bramkowanego napięciem (z ang. <i>sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit</i> )
<b>SMEI</b>	ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (z ang. <i>severe myoclonic epilepsy of infancy</i> )
<b>SOR</b>	Szpitalny Oddział Ratunkowy
<b>STP</b>	styrypentol
<b>TPM</b>	topiramate
<b>VPA</b>	walproinian

## Summary

### BUDGET IMPACT ANALYSIS

#### Aim

The budget impact analysis was performed to estimate the costs of the public payer (National Health Fund) of placing Diacomit® (stiripentol) on the list of reimbursed drugs approved for sale in pharmacies. Diacomit® is indicated for use in conjunction with clobazam and valproate in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome), with generalized tonic-clonic seizures refractory to clobazam and valproate therapy.

#### Method

By comparing two alternative scenarios: existing and new scenario, the change in expenditures arising from the decision on change the way of public funding Diacomit® was estimated.

The existing scenario assumes reimbursement of stiripentol as a drug imported from abroad under the procedure called “direct import”, requiring specific consent from Minister of Health.

In the new scenario, Diacomit® is placed on the list of reimbursed drugs approved for sale in pharmacies. There are no other changes, specifically in reimbursement of other drugs that are used for patients with Dravet syndrome.

Analyses were performed from public payer perspective and public payer and patient perspective over a 4-year time horizon from 2016 to 2019.

The analysis was performed in three variants: basic (most probably), minimal and maximal, based on alternative estimation of the target population. The main model parameters were also assessed in sensitivity analysis.

According to summary product characteristic of Diacomit® target population comprises patients with severe myoclonic epilepsy in infancy whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproate:

- basic estimation of target population was based on current data from Ministry of Health in Poland and expert’s opinion collected during The Survey;
- maximal variant based on epidemiological data from literature;
- minimum variant based exclusively on expert’s opinion collected during The Survey.

To estimate the number of target population assumptions and sources were undertaken, as follows:

- number of patients receiving treatment with stiripentol based on data from Ministry of Health in Poland;

[REDACTED]

- number of patients eligible for treatment with Diacomit® remain unchanged, taking into account the change in the number of the total Polish population;

[REDACTED]

Polish unit costs were taken from official sources: up-to-date tariffs published by Ministry of Health and National Health Fund (for direct medical costs) and other publications e.g. Central Statistics Office.

Proportions of therapies used in the target population with Dravet Syndrome were based on results of The Survey.

In basic analysis drugs usage were based on clinical studies and products summary characteristics, when clinical data were not available.

[Redacted]

Unit cost of the other treatments is from Reimbursement List Drug (MZ 23/12/2015).

The analysis was conducted according to the guidelines of the Polish Health Technology Assessment Agency and Tariff System and Regulation of the Minister of Health dated 2 April 2012 and based on current version of Polish guidelines for health technology assessment (AOTMiT 2010, MZ 02/04/2012).

## Results

### Target population

[Redacted]

### Basic variant

### Public payer perspective

From the public payer perspective the estimated total expenditures on the treatment of patients with Dravet Syndrome in the years 2016-2019 are 2.42-2.88 million PLN per year in new scenario and 1.74-1.73 million PLN per year in current scenario.

[Redacted]

Incremental costs of public payer attributable only to the product Diacomit® related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are respectively 0.70 million PLN, 1.19 million PLN, 1.19 million PLN and 1.19 million PLN.

### Public payer and patient perspective

From the public payer perspective the estimated total expenditures on the treatment of patients with Dravet Syndrome in the years 2016-2019 are 2.51-2.97 million PLN per year in new scenario and 1.83-1.82 million PLN per year in current scenario.

Incremental costs of public payer and patient related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are respectively 0.68 million PLN, 1.15 million PLN, 1.15 million PLN and 1.15 million PLN.

Incremental costs of public payer attributable only to the product Diacomit® related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are respectively 0.70 million PLN, 1.20 million PLN, 1.20 million PLN and 1.19 million PLN.

### Minimal variant

### Public payer perspective

From the public payer perspective the estimated total expenditures on the treatment of patients with Dravet Syndrome in years 2016-2019 are respectively 1.82-2.16 million PLN per year in new scenario and 1.29-1.28 million PLN per year in current scenario.

[Redacted]

Incremental costs of public payer attributable only to the product Diacomit® related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are respectively 0.54 million PLN, 0.91 million PLN, 0.91 million PLN and 0.91 million PLN.

### Public payer and patient perspective

From the public payer perspective the estimated total expenditures on the treatment of patients with Dravet Syndrome in the years 2016-2019 are 1.88-2.23 million PLN per year in new scenario and 1.36-1.35 million PLN per year in current scenario.

[Redacted]



[Redacted]

Incremental costs of public payer attributable only to the product Diacomit® related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are respectively 0.54 million PLN, 0.92 million PLN, 0.91 million PLN and 0.91 million PLN.

**Maximum variant**

**Public payer perspective**

From the public payer perspective the estimated total expenditures on the treatment of patients with Dravet Syndrome in the years 2016-2019 are respectively 3.34-3.95 million PLN per year in new scenario and 2.40-2.37 million PLN per year in current scenario.

[Redacted]

Incremental costs of public payer attributable only to the product Diacomit® related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are 0.97 million PLN, 1.64 million PLN, 1.63 million PLN and 1.63 million PLN.

**Public payer and patient perspective**

From the public payer perspective the estimated total expenditures on the treatment of patients with Dravet Syndrome in the years 2016-2019 are 3.47-4.06 million PLN per year in new scenario and 2.53-2.49 million PLN per year in current scenario.

[Redacted]

Incremental costs of public payer attributable only to the product Diacomit® related to reimbursement of Diacomit® in 2016, 2017, 2018 and 2019 years are respectively 0.97 million PLN, 1.65 million PLN, 1.64 million PLN and 1.64 million PLN.

**Conclusions**

Reimbursement of Diacomit® in Poland would be a decision that gives the most impaired Dravet Syndrome patients chance for improvement of their condition. In current situation stiripentol is beyond reach of especially newly diagnosed patients due to difficulties in access to this drug, which can be import from abroad but only if there is a special consent issued by the Minister of Health. Expected budget impact of the positive decision on the reimbursement form of Diacomit® will be relatively low, because even though the number of treated patients will probably increase, the proposed price of styrypentol is significantly lower than the price that is being paid now by public payer.

## RATIONALIZATION ANALYSIS

### Aim

The aim of rationalization analysis was to provide solutions for the reimbursement of drugs, special purpose dietary supplements and medical devices, that will result in the release of public funds in amount that corresponds with at least the increase in the costs arising from potential reimbursement of Diacomit, that will increase according to budget impact analysis..

### Methods

The solution which was provided in rationalization analysis involves placing generic drugs of Enbrel (etanercept) in Reimbursement Drug List. Currently product Enbrel is on Reimbursement Drug List in Poland, but in 2014 in Europe etanercept lost its patent protection. Therefore, emergence of generic drugs with etanercept is expected, and assuming, based on *Ustawa 2011*, that those drugs would be less expensive than Enbrel, putting them on reimbursement list will provide savings for public payer.

The rationalization analysis was conducted according to the guidelines of the Polish Health Technology Assessment Agency and Tariff and Regulation of the Minister of Health dated 2 April 2012 and based on current version of Polish guidelines for health technology assessment (*AOTMiT 2010, MZ 02/04/2012*).

### Results

The rationalization analysis showed that implementation of the proposed solution can release public payer funds in the amount of 21.53 million PLN per year.

Incremental costs for public payer related to reimbursement of Diacomit® in first and second reimbursement periods are 1.84 million PLN and 2.31 million PLN respectively.

It means that implementation of the proposed solution in rationalization analysis will result in the release of public funds that exceeds estimated

expenditures in the reporting period resulting from the placement of the Diacomit® on the Reimbursement Drug List about 19.69 million in first reimbursement period and 40.76 PLN million in second reimbursement period.

### Conclusions

The rationalization analysis demonstrated that provided solution for the reimbursement of drugs, special purpose dietary supplements and medical devices, the inclusion of which in the reimbursement will result in the release of public funds in amount that corresponds to at least the increase in the costs arising from the potential reimbursement of Diacomit.

## Streszczenie

### ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

#### Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol) stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet).

#### Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sprowadzanie produktu leczniczego Diacomit® z zagranicy w trybie procedury tzw. importu docelowego) oraz nowym (stan po wydaniu decyzji o umieszczeniu preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”), w horyzoncie pierwszych 4 lat od przewidywanego wprowadzenia refundacji leku Diacomit® w ramach sprzedaży aptecznej (2016-2019 rok).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Diacomit® populację docelową do jego stosowania stanowią chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności populacji docelowej:

- wariant podstawowy został oszacowany w oparciu o dane dotyczące importu docelowego leku Diacomit® dostarczone przez

Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku oraz wyniki badania ankietowego;

- wariant maksymalny oszacowano w oparciu o literaturowe dane epidemiologiczne;
- wariant minimalny oszacowano na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny neurologii.

[Redacted text block]

W celu obliczenia wielkości populacji docelowej w analizie podstawowej przyjęto następujące założenia:

- liczbę pacjentów, którzy aktualnie otrzymują lek Diacomit® zaczerpnięto z pisma przekazanego przez Ministerstwo Zdrowia;

[Redacted text block]

- liczebność chorych kwalifikujących się do terapii lekiem Diacomit® pozostanie na tym samym poziomie co dotychczas, przy uwzględnieniu zmian w liczebności ogólnej populacji w Polsce;

[Redacted text block]

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

ków publicznych oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Komunikatu Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.

W analizie podstawowej zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych, a w przypadku braku danych z badań klinicznych zużycie leków oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych.

[Redacted text block]

W analizie podstawowej koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych obliczono na podstawie wycen leków zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku oraz komunikatu NFZ dotyczącego kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z okresu od stycznia do września 2015 roku lub w przypadku klobazamu na podstawie cen z aptek (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2010) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

[Redacted data block]

[Redacted data block]

[Redacted data block]

### Wariant podstawowy

#### Perspektyw płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w latach 2016-2019 w rozważanej populacji docelowej wynoszą 2,42-2,88 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,74-1,73 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

[Redacted data block]

W związku z umieszczeniem produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym inkrementalne wydatki przypadające tylko na styrypentol wyniosą w 2016 roku 0,70 mln zł, 1,19 mln zł w 2017 roku, 1,19 mln zł w 2018 roku, a w 2019 roku – 1,19 mln zł rocznie.

#### **Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta**

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjenta w latach 2016-2019 w rozważanej populacji docelowej wynoszą 2,51-2,97 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,83-1,82 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

[Redacted]

W związku z umieszczeniem produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym inkrementalne wydatki przypadające tylko na styrypentol wyniosą w 2016 roku 0,70 mln zł, 1,20 mln zł w 2017 roku, 1,20 mln zł w 2018 roku, a w 2019 roku – 1,19 mln zł rocznie.

#### **Wariant minimalny**

#### **Perspektywa płatnika publicznego**

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w latach 2016-2019 w rozważanej populacji docelowej wynoszą 1,82-2,16 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,29-1,28 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

[Redacted]

[Redacted]

W związku z umieszczeniem produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym inkrementalne wydatki przypadające tylko na styrypentol wyniosą w 2016 roku 0,54 mln zł, 0,91 mln zł w 2017 roku, 0,91 mln zł w 2018 roku, a w 2019 roku – 0,91 mln zł rocznie.

#### **Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta**

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjenta w latach 2016-2019 w rozważanej populacji docelowej wynoszą 1,88-2,23 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,36-1,35 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

[Redacted]

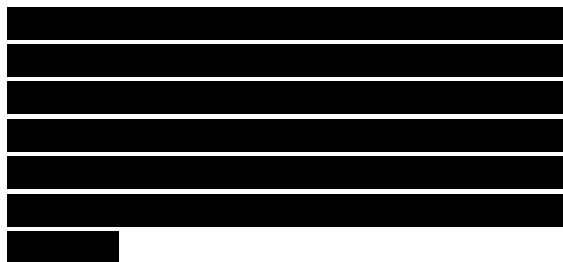
W związku z umieszczeniem produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym inkrementalne wydatki przypadające tylko na styrypentol wyniosą w 2016 roku 0,54 mln zł, 0,92 mln zł w 2017 roku, 0,91 mln zł w 2018 roku, a w 2019 roku – 0,91 mln zł rocznie.

#### **Wariant maksymalny**

#### **Perspektywa płatnika publicznego**

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w latach 2016-2019 w rozważanej populacji docelowej wynoszą 3,34-3,95 mln zł rocznie

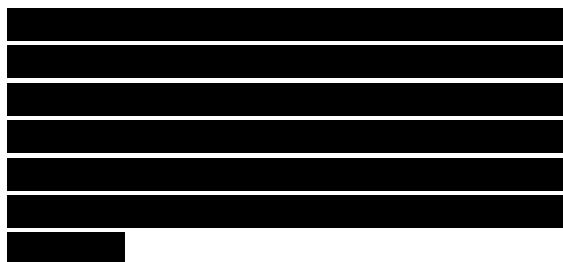
w scenariuszu nowym oraz 2,40-2,37 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.



W związku z umieszczeniem produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym inkrementalne wydatki przypadające tylko na styrypentol wyniosą w 2016 roku 0,97 mln zł, 1,64 mln zł w 2017 roku, 1,63 mln zł w 2018 roku, a w 2019 roku – 1,63 mln zł rocznie.

**Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta**

W wariancie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjenta w latach 2016-2019 w rozważanej populacji docelowej wynoszą 3,47-4,06 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 2,53-2,49 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.



W związku z umieszczeniem produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym inkrementalne wydatki przypadające tylko na styrypentol wyniosą w 2016 roku 0,97 mln zł, 1,65 mln zł w 2017 roku, 1,64 mln zł w 2018 roku, a w 2019 roku – 1,64 mln zł rocznie.

**Wnioski**

pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Diacomit® w ramach sprzedaży aptecznej w populacji pacjentów z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem spowoduje umiarkowany (poniżej 1,50 mln zł rocznie) wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych czterech lat od zakładanego umieszczenie leku Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Ze względu na niewielką chorobowość na SMEI prognozowane roczne wydatki utrzymują się na stabilnym poziomie. Należy podkreślić, że obecnie możliwości leczenia SMEI są ograniczone z powodu skomplikowanej procedury sprowadzania leku Diacomit® z zagranicy na drodze importu docelowego, a dostępne farmakoterapie nie wpływają istotnie na poprawę stanu i jakości życia chorych. Poza tym nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

## ANALIZA RACJONALIZACYJNA

## Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu Diacomit® (styrypentol) w populacji chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

## Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Diacomit® w ramach sprzedaży aptecznej będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanego preparatu referencyjnego (oryginalnego), zawierającego substancję czynną etanercept (Enbrel®). Wybór leku jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony

patentowej dla preparatu oryginalnego (Enbrel®) i przewidywanym pojawieniem się obecnością na rynku polskim preparatów generycznych.

## Wyniki

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości 21,53 mln zł rocznie.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Diacomit® w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 1,84 mln zł i 2,31 mln zł w pierwszych dwóch okresach rozliczeniowych refundacji (2016-2017 oraz 2018-2019).

Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet, dodatkowe wydatki płatnika publicznego na refundację styrypentolu kolejno o 19,69 mln zł (1. okres rozliczeniowy refundacji) i o 40,76 mln zł (2. okres rozliczeniowy refundacji).

## Wnioski

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Diacomit®.



## Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Populacja docelowa</b> (Rozdział 1.1.7)</p>	<p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Diacomit® populację docelową do jego stosowanie stanowią chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet, z ang. <i>Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, Dravet Syndrome</i>) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.</p>
<p><b>Założenie dotyczące refundacji</b> (Rozdział 1.1.3)</p>	<p>Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie czterech postaci produktu leczniczego Diacomit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg (EAN 5909990017232),</li> <li>• Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg (EAN 5909990017263),</li> <li>• Diacomit® 60 saszetek × 250 mg (EAN 5909990017294),</li> <li>• Diacomit® 60 saszetek × 500 mg (EAN 5909990017331),</li> </ul> <p>w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.</p> <p>W przypadku wydania decyzji o objęciu leku Diacomit® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca styrypentol.</p> <p>Wydawanie leku świadczeniobiorcom w zakresie wskazania refundacyjnego odbędzie się za odpłatnością ryczałtową.</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <p>Wnioskodawca nie przewiduje zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Perspektywa analizy</b> (Rozdział 1.1.4)</p>	<p>W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego i pacjenta, PPP+P).</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b> (Rozdział 1.1.5)</p>	<p>W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Diacomit® w czterech pełnych lat kalendarzowych od umieszczenia preparatu Diacomit® na liście leków refundowanych dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” tj. 2016-2019. Jednocześnie należy zaznaczyć, że start refundacji leku Diacomit® przewidziano na lipiec 2016 roku.</p>
<p><b>Porównywane scenariusze</b> (Rozdział 1.1.6)</p>	<p>Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Diacomit® (styrypentol) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych, jest natomiast dostępny w Polsce na drodze importu docelowego i stosowany w praktyce klinicznej.</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o umieszczeniu preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.</p>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b> (Rozdział 1.1.9)</p>	<p>W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (płatnik publiczny i pacjent, PPP+P), uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na zespół Dravet. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu re-</li> </ul>



Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>fundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (MZ 23/12/2015);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 110/2015);</li> <li>• Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 109/2015);</li> <li>• Komunikat Centrali NFZ przedstawiający informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do października 2015 r. (NFZ 22/01/2016);</li> <li>• Uchwała Nr 21/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2015 r. (UR NFZ 21/2015/III).</li> </ul> <p>W analizie przedstawiono koszty leczenia zespołu oparte na zużyciu leków z badań klinicznych, a w przypadku takich danych w oparciu o dawkowanie wskazane w charakterystyce produktu leczniczego.</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdziały 1.1.1 - 1.1.9).

## Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie racjonalizacyjnej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 2. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie racjonalizacyjnej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Proponowane rozwiązanie</b> (Rozdział 2.4)</p>	<p>Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Enbrel® w Europie w 2014 roku (<i>IMS 2014, Mullard 2012</i>), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W listopadzie 2015 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie zezwolenia na dopuszczenia do obrotu pierwszego leku biopodobnego zawierającego etanercept (produkt leczniczy Benepali®, Biogen; <i>EMA 2015</i>). W związku z powyższym w analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów etanerceptu od początku 2017 roku.</p> <p>Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<i>Ustawa 2011</i>), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).</p>

# Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

## 1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

### 1.1.1 Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol, STP) stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem (VPA) i klobazamem (CLB), w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy *Biocodex, 7 avenue Gallieni, 94257 GENTILLY Cedex, Francja*, w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Diacomit®:

- 60 kapsułek o zawartości 250 mg styrypentolu (EAN: 5909990017232),
- 60 kapsułek o zawartości 500 mg styrypentolu (EAN: 5909990017263),
- 60 saszetek z proszkiem o zawartości 250 mg styrypentolu (EAN: 5909990017294),
- 60 saszetek z proszkiem o zawartości 500 mg styrypentolu (EAN: 5909990017331).

### 1.1.2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia styrypentolem;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuacji, w której lek Diacomit® jest sprowadzany do Polski z zagranicy w ramach importu docelowego) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Diacomit® w ramach sprzedaży aptecznej);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych, stosowanych w populacji docelowej strategii leczenia;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Diacomit®.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Diacomit® oszacowano w oparciu o dane dostarczone przez Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 13

listopada 2015 roku (*MZ 2015*) oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 polskich ekspertów klinicznych z dziedziny neurologii dziecięcej. Wyniki i wzór ankiety przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Diacomit® 2015*). Dane ekspertów posłużyły również do określenia aktualnych oraz przyszłych pozycji rynkowych opcjonalnych strategii leczenia.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności populacji docelowej. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2010*) oraz zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

### **1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Diacomit® do grupy limitowej**

Produkt leczniczy Diacomit® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych (*MZ 23/12/2015*). Produkt ten jest natomiast dostępny w Polsce na drodze importu docelowego i stosowany w praktyce klinicznej. Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie czterech postaci produktu leczniczego Diacomit:

- Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg (EAN 5909990017232),
- Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg (EAN 5909990017263),
- Diacomit® 60 saszetek × 250 mg (EAN 5909990017294),
- Diacomit® 60 saszetek × 500 mg (EAN 5909990017331),

w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Biorąc pod uwagę brak refundowanych leków o zbliżonym do styrypentolu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania, oraz brak odpowiedników preparatu Diacomit® refundowanych w rozważanym wskazaniu, na podstawie art. 15 ust. 2 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (Ustawa 2011), zgodnie, z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Diacomit® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca styrypentol – „Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol.” Założono, że podstawą limitu będzie produkt leczniczy Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg.

Wydawanie leku świadczeniobiorcom w zakresie wskazania refundacyjnego: „w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet), z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem”, odbędzie się za odpłatnością ryczałtową (Art. 14, ust. 1, pkt. 2a Ustawy refundacyjnej z 12 maja 2012 r.). Zespół Dravet jest chorobą przewlekłą i leczenie styrypentolem, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, jest stosowane dłużej niż 30 dni, natomiast miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ustalonego na 2016 r. na poziomie 1 850 zł brutto (RRM 2015), tj. 92,50 zł, w związku z tym wydawanie leku świadczeniobiorcom w zakresie wskazania refundacyjnego: „w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet), z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem” będzie odbywać się za odpłatnością ryczałtową (Art. 14, ust. 1, pkt. 2a Ustawy refundacyjnej z 12 maja 2012 r.).

Obliczenie ceny leku dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem VAT (8%) oraz marży hurtowej obowiązującej w 2015 roku (w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Finansowanie produktu leczniczego Diacomit® – propozycja wnioskodawcy.

Kategoria				
Cena producenta				
Urzędowa cena zbytu				
Cena hurtowa				
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej			

Kategoria				
Poziom odpłatności				
Cena detaliczna				
Podstawa limitu	I	■	I	I
Limit				
Dopłata NFZ				
Maksymalna dopłata pacjenta				

Wnioskodawca nie przewiduje zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

#### 1.1.4 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego i pacjenta, PPP+P).

#### 1.1.5 Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Diacomit® w czterech pełnych latach kalendarzowych od umieszczenia preparatu Diacomit® na liście leków refundowanych dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” tj. 2016-2019. Jednocześnie należy zaznaczyć, że start refundacji leku Diacomit® przewidziano na lipiec 2016 roku.

Zgodnie z Rozporządzeniem *MZ 02/04/2012* o minimalnych wymaganiach, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii. Na podstawie prognozy wydatków inkrementalnych w latach 2-4 można wnioskować, że w horyzoncie 4-letnim zostanie osiągnięty stan równowagi na rynku. Zgodnie Art. 11. Ust 3. Ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku (*Ustawa 2011*), przyjęty horyzont BIA odpowiada okresowi dwóch pierwszych decyzji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii.

### 1.1.6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Diacomit® (styrypentol) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych, jest natomiast dostępny w Polsce na drodze importu docelowego i stosowany w praktyce klinicznej.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o umieszczeniu preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

### 1.1.7 Populacja docelowa

#### 1.1.7.1 Definicja populacji docelowej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Diacomit® populację docelową do jego stosowanie stanowią chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet, z ang. *Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, Dravet Syndrome*) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

#### 1.1.7.2 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10, zespół Dravet zaliczany jest do innych postaci uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych. Szacuje się, że około 85% przypadków związanych jest z mutacją w obrębie genu *SCN1A*, przy czym znacząca większość z nich powstaje *de novo* (Wu 2015). Natomiast za pozostałe przypadki odpowiadają mutacje obecne w genach *SCN9A*, *SCN2B*, *PCDH19*, *GABRG2* oraz *GABRA1* i *STXBP1* (Orphanet 2008, Dravet 2015).

Spośród powyżej wymienionych genów jedynie *SCN1A* wdrożony został do rutynowych badań jako gen sprawczy padaczki. Zgodnie z informacją zawartą na portalu Dravet.pl, prowadzonym przez Stowarzyszenie na rzecz osób z ciężką padaczką lekooporną, badanie molekularne w tym kierunku przeprowadzane jest w warunkach polskich w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie (Dravet 2015).

Pierwsze objawy zespołu Dravet występują w pierwszym roku życia (średni wiek ujawnienia się choroby to 5,5 miesiąc życia (AOTM 15/2013)). Są to połowiczne, przedłużające się napady padaczkowe,



związane ze zwykłą ciepłoty ciała (nawet przy wzroście temperatury poniżej progu odcięcia dla gorączki). Możliwa symptomatologia jest bogata, w przebiegu analizowanego schorzenia mogą pojawić się mioklonie, napady nieświadomości, napady ogniskowe złożone lub toniczno-kloniczne, z tendencją do przechodzenia w stany padaczkowe. Do momentu pojawienia się objawów rozwój dziecka jest najczęściej prawidłowy, a dopiero w drugim roku życia stwierdza się opóźnienie psychomotoryczne. Charakter zespołu jest postępujący, zarówno w odniesieniu do częstości napadów jak i stanu neurologicznego, nierzadko prowadząc do zgonu (*Pierzchała 2010, Mazurkiewicz-Bełdzińska 2010*).

Odnaleziono jedną pracę *Terczyńska 2014* bezpośrednio odnoszącą się do chorych z zespołem Dravet w Polsce. W polskim badaniu przeprowadzonym pośród 203 chorych w wieku od 4. miesięcy do 16. lat skierowanych do Centrum Zdrowia Matki i Dziecka w latach 2011-2013 w celu wykonania badania genetycznego wykrywającego mutację w genie *SCN1A* ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) stwierdzono wstępnie u 144 pacjentów. Następnie przeprowadzono weryfikację diagnozy w oparciu o klasyfikację *International League Against Epilepsy (ILAE)*, co pozwoliło na jej potwierdzenie u 69 chorych. Dodatkowo, u 50 (72,5%) z tych chorych potwierdzono obecność mutacji w genie *SCN1A*. Autorzy nie odnoszą się do sytuacji epidemiologicznej chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt w Polsce (*Terczyńska 2014*).

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt należy do chorób rzadkich, co znacznie ogranicza dostępność danych epidemiologicznych. Nie zostały zidentyfikowane wiarygodne polskie dane epidemiologiczne dotyczące zespołu Dravet. Z tego względu poszukiwano alternatywnych źródeł, głównie europejskich, dotyczących jej rozpowszechnienia. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane epidemiologiczne.

Tabela 4. Zespół Dravet – współczynniki epidemiologiczne.

Źródło	Region	Chorobowość (z ang. prevalence)	Zapadalność (z ang. incidence)
<i>Hurst 1990</i>	Stany Zjednoczone	Bd.	około 1:40 000 <sup>y</sup>
<i>Yakoub 1992</i>	Francja	Bd.	1:20 000 – 1: 30 000**
<i>Orphanet 2015</i>	Świat	Bd.	< 1:40 000*
<i>CRD 2015</i>	Nie sprecyzowano	Bd.	1:20 000-40 000
<i>Orphanet Report 2015</i>	Nie sprecyzowano	Bd.	2,5:100 000*
<i>Brunklaus 2012</i>	Wielka Brytania	Bd.	1:28 600*, 1:40 900* <sup>±</sup>
<i>Orphanet 2015</i>	Wielka Brytania	Bd.	1:28 000*
<i>Bayat 2015</i>	Dania	Bd.	1:22 000 <sup>±,*</sup>

Źródło	Region	Chorobowość (z ang. <i>prevalence</i> )	Zapadalność (z ang. <i>incidence</i> )
Rosander 2015	Szwecja	1:45 700 (95% CI 1:33 800–1:63 400) <sup>^^</sup>	1:33 000 (95% CI 1:20 400–1:56 200)*
Portilla 2014	Nie sprecyzowano	1:20 000 – 1:40 000	Bd.
AOTM 15/2013	Nie sprecyzowano	1:40 000 <sup>^</sup>	Bd.
Wu 2015	Stany Zjednoczone	Bd.	1:15 700 (95% CI: 1:8 000; 1:31 000) <sup>*,i</sup> 1:20 900 (95% CI: 1:9 600;1:45:700) <sup>*,c</sup>

<sup>y</sup> populacja dzieci;

<sup>\*\*</sup> populacja niemowląt;

<sup>\*</sup> urodzenia żywe;

<sup>±</sup> populacja chorych z zespołem Dravet z mutacją *SCN1A*;

<sup>^</sup> populacja dzieci < 7 roku życia;

<sup>^^</sup> populacja < 18 roku życia;

<sup>i</sup> rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet potwierdzone przez neurologa dziecięcego - spełnienie 4 z 5 kryteriów: prawidłowy rozwój przed wystąpieniem napadu, wystąpienie  $\geq 2$  napadów przez 12 m. ż., występowanie napadów mioklonicznych, połowicznych lub uogólnionych toniczno-klonicznych, wystąpienie  $\geq 2$  napadów trwających > 10 minut, napady odporne (*refractory*) po 2 r.ż.;

<sup>c</sup> na żywe urodzenia, populacja chorych z zespołem Dravet z mutacją *SCN1A* typu zmiany sensu (*missense*).

Zespół Dravet został pierwszy raz opisany w Stanach Zjednoczonych przez badaczy z *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Collaborative Perinatal Project* w 1978 roku. W tym ośrodku wśród dzieci cierpiących na padaczkę potwierdzono wystąpienie ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt u jednego dziecka. Na podstawie tych danych oszacowano wówczas, że zapadalność na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt wynosi około 1:40 000 dzieci. Wynik ten został potwierdzony przez badaczy z *Texas Tech University Health Sciences Centre (Hurst 1990)*. Podobną wartość wskaźnika zapadalności na zespół Dravet oszacowano we Francji na początku lat 90. XX wieku – od 1:20 000 do 30 000 przypadków w populacji niemowląt (*Yakoub 1992*).

Na portalu Orphanet, gdzie zamieszczane są informacje na temat rzadkich chorób i leków sierocych opublikowana wartość zapadalności na zespół Dravet na świecie (z ang. *worldwide birth prevalence*) wyniosła <1:40 000 narodzin (*Orphanet 2015, Orphanet Report 2015*). Natomiast w kanadyjskim raporcie HTA mającym na celu ocenę skuteczności stosowania styrypentolu zapadalność na zespół Dravet była równa 1:20 000-40 000 (*CRD 2015*).

Badaniem mającym na celu charakterystykę populacji chorych na zespół Dravet była brytyjska próba *Brunklaus 2012*. W ramach opracowania *Brunklaus 2012* prospektywnie zbierano i systematyzowano dane o chorych z zespołem Dravet w 5-letnim okresie obserwacji (listopad 2005-luty 2010). Spośród 1 023 osób, u których wykonano badanie genetyczne zespół Dravet potwierdzono u 355 pacjentów, z czego u 241 (68%) przyczyną choroby była mutacja w genie *SCN1A* (wyłącznie Ci chorzy zostali włączeni do analizy). Spośród 241 osób 207 zamieszkiwało Wielką Brytanię. Opierając się na danych dotyczących liczby zdiagnozowanych przypadków zespołu Dravet oraz statystykach żywych urodzeń w Wielkiej Brytanii w latach 2003-2007 autorzy opracowania oszacowali zapadalność na zespół Drav-

et w populacji niemowląt w Wielkiej Brytanii na 1:40 900 urodzeń. W pracy zwrócono uwagę, że otrzymana zapadalność może być niedoszacowana, ponieważ w badaniu uwzględniono wyłącznie przypadki chorych z potwierdzoną mutacją genu *SCN1A*, podczas gdy zespół Dravet może być wywołany także defektami innych genów lub chorzy mogą charakteryzować się genotypem mozaikowym. W związku z czym autorzy wskazują, że zapadalność na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt może zwiększyć się do 1:28 600 (*Brunklaus 2012*).

Zbliżone dane o poziomie zapadalności na zespół Dravet w Wielkiej Brytanii zostały również opublikowane na portalu Orphanet – zapadalność na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt w Wielkiej Brytanii wynosi 1:28 000 narodzin (*Orphanet 2015*).

Natomiast w latach 2004-2009 zostało przeprowadzone badanie epidemiologiczne mające na celu ustalenie poziomu zapadalności na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt w Danii. Na podstawie statystyk dotyczących urodzeń w latach 2004-2009 (6 letni okres obserwacji) ustalono częstość zachorowań na *SCN1A*-zależną postać ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt na poziomie 1:22 000 urodzeń. Zidentyfikowano 17 pacjentów spełniających kryteria SMEI z mutacją *SCN1A* urodzonych w okresie obserwacji (15 przypadków potwierdzonych metodą Sangera, 2 pozostałe zaś sekwencjonowaniem nowej generacji). Autorzy podkreślają, że projekt został przeprowadzony przez ośrodek stanowiący centrum referencyjne w zakresie leczenia padaczki w Danii (*Bayat 2015*).

Z kolei szwedzkie badanie *Rosander 2015* miało na celu ustalenie chorobowości i zapadalności na zespół Dravet w populacji dzieci w Szwecji w latach 2007-2011. Do badania włączone zostały zarówno przypadki z potwierdzoną mutacją *SCN1A*, jak i ujemne w stosunku do niej, ale spełniające kryteria kliniczne rozpoznania zespołu Dravet. Autorzy oszacowali zapadalność na poziomie 1:33 000 (95% CI 1:20 400–1:56 200) żywych urodzeń oraz chorobowość na dzień 31 grudnia 2011 roku równą 1:45 700 (95% CI 1:33 800–1:63 400) dla populacji poniżej 18 roku życia.

Badanie *Wu 2015* było pierwszym w Stanach Zjednoczonych, w którym podjęto próbę oszacowania zapadalności na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt po wdrożeniu badań molekularnych do jej diagnostyki. Wyjściową bazę do badania stanowiła kohorta obejmująca wszystkie przypadki urodzeń w okresie 1.01.2007 – 30.06.2010 w zespole szpitali zapewniających opiekę medyczną blisko połowie osób posiadających ubezpieczenie zdrowotne zamieszkujących Północną Kalifornię. Wstępna selekcja obejmowała dzieci, u których wystąpiły co najmniej 2 napady drgawkowe przed ukończeniem 1 roku życia oraz te z wdrożonym leczeniem przeciwpadaczkowym w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia. Następnie dokonano weryfikacji w oparciu o kryteria kliniczne zespołu Dravet. Ostatecznie uzyskano grupę o liczebności 8 chorych, co pozwoliło na oszacowanie zapadalności na poziomie 1:15 700

(95%CI 1:8 000 – 1:31 000). Badanie genetyczne potwierdziło mutację w obrębie *SCN1A* u 6 z nich, co umożliwiło określenie zapadalności na zespół Dravet związany z genem *SCN1A* na poziomie 1:20 900 (95%CI 1:9 600-1:45 700).

Zgodnie z danymi przywołanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ciężka miokloniczna padaczka niemowląt występuje z częstością 1:40 000 w populacji dzieci do 7 roku życia, a wśród padaczek wieku dziecięcego stanowi około 1% (AOTM 15/2013).

W kontekście zespołu Dravet należy zaznaczyć możliwość występowania rozbieżności w liczbie aktualnie rozpoznanych przypadków, a szacowanych liczebnościach populacji na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Ogólnoświatowe rozpowszechnienie zespołu Dravet oszacowano na 1:20 000 – 1:40 000 żywych urodzeń. Opierając się na tych danych w hiszpańskim raporcie obliczono, że w tym kraju powinno być około 1 500 chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt. Rzeczywiste dane o liczbie rozpoznanych przypadków zespołu Dravet zbierane są od 2011 roku w Hiszpanii przez *Dravet Syndrome Foundation (DSF)*. Aktualnie oszacowano, że około 60-70% rozpoznań zespołu Dravet jest zarejestrowane przez *DSF*. Autorzy raportu *Portilla 2014* na podstawie rzeczywistej liczby zarejestrowanych chorych w bazie *DSF* ustalili, że diagnoza zespołu Dravet została potwierdzona u mniej niż 20% szacowanej rzeczywistej liczebności chorych. Należy zaznaczyć, że przed rokiem 2011, kiedy powołano *DSF*, rozpoznane przypadki zespołu Dravet stanowiły zaledwie 5-10% rzeczywistej szacowanej liczebności chorych. Dostępność do darmowych testów genetycznych (ufundowanych przez *DSF*) spowodowała w ciągu roku 5% wzrost rozpoznań zespołu Dravet. Autorzy hiszpańskiego opracowania przywołują dane według których w Europie tylko w Wielkiej Brytanii udział diagnoz ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt wynosi powyżej 20% spodziewanych rozpoznań. Co więcej w 2/3 krajów europejskich diagnozy stanowią zaledwie 10-20%, a nawet 5-10% spodziewanej rzeczywistej liczby chorych (*Portilla 2014*).

Analizowaną populację docelową do stosowania produktu leczniczego Diacomit® stanowią przypadki zespołu Dravet z przebiegiem lekoopornym na terapię dwulekową (walproinian z klobazamem). Dane dotyczące liczby osób z zespołem Dravet, u których leczenie terapią skojarzoną walproinianem z klobazamem jest nieskuteczna zostały odnalezione w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej: *STICLO* oraz *STP-1 (AEK Diacomit® 2015)*.

Badanie z randomizacją *STICLO* opisane w publikacji *Chiron 2000*, oceniało skuteczność styrypentolu podawanego w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem w leczeniu pacjentów z zespołem Dravet, opornych na terapię walproinianem i klobazamem. Badanie opisane w publikacji *Chiron 2000* zostało zrealizowane we Francji. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy

efektywności klinicznej zidentyfikowano również bliźniacze badanie *STICLO* przeprowadzonego we Włoszech, które nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej. Jednak dane dotyczące badania *STICLO* przeprowadzonego we Włoszech zostały przedstawione obok wyników badania *STICLO* z Francji w monografii produktu Diacomit® dostępnej na stronach internetowych producenta (*Biocodex 2012*) oraz w dokumentach francuskich i kanadyjskich agencji HTA (*HAS 2007, CADTH 2015*). Dla zachowania przejrzystości w niniejszej analizie przyjęto, że dane dotyczące francuskiego badania *STICLO* są cytowane jako *STICLO Francja* i oznacza to, że zostały zaczerpnięte z publikacji *Chiron 2000, Biocodex 2012, HAS 2007* lub *CADTH 2015*, natomiast dane z włoskiego badania *STICLO* oznaczono akronimem *STICLO Włochy*, a ich źródłem jest *Biocodex 2012, HAS 2007* lub *CADTH 2015*. Z kolei informacje wspólne dla badania *STICLO Francja* i *STICLO Włochy* cytowane są w tekście ogólnie jako badanie *STICLO*.

Populację badania *STICLO* stanowili pacjenci w wieku 3 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt. SMEI została zdefiniowana jako padaczka zdiagnozowana w pierwszym roku życia, z obecnością uogólnionych napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych), przy jednocześnie prawidłowym rozwoju psychomotorycznym oraz prawidłowym wyniku zapisu EEG. Dodatkowo, wymagano by pacjenci uwzględnieni w badaniu mieli napady miokloniczne utrzymujące się po 1 roku życia, nietypowe napady nieświadomości oraz ogólne zmiany w obrazie EEG (skoki zapisu, fale – z ang. *spikes and waves*). Wymagano również opóźnienia w rozwoju umysłowym chorych i przynajmniej 4 ataków padaczki (napady kloniczne lub toniczno-kloniczne) w ciągu miesiąca. Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu musieli stosować terapię walproinianem oraz klobazamem. Interwencją w analizowanym badaniu *STICLO* stanowiło podawanie styrypentolu, natomiast kontrolę stanowiło podanie placebo w tej samej postaci i takim samym schemacie dawkowania. Jako, że w obu grupach podawano dodatkowo walproinian i klobazam na podstawie skuteczności leczenia w ramieniu kontrolnym możliwe było oszacowanie udziału chorych z zespołem Dravet, u których terapia VPA + CLB jest nieskuteczna. Odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. Chorzy u których stwierdzono stan padaczkowy (z ang. *status epilepticus*) uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie. W badaniu *STICLO Francja* i *STICLO Włochy* oporność na leczenie skojarzone VPA + CLB odnotowano odpowiednio u 95,00% i 90,91% chorych z zespołem Dravet.

Kolejnym źródłem danych jest prospektywne badanie bez randomizacji *STP-1* opisane w dwóch publikacjach *Inoue 2014* oraz *Inoue 2015* oceniające skuteczności oraz bezpieczeństwo stosowania styrypentolu jako terapii dodanej do nieskutecznych walproinianu oraz klobazamu, w populacji japoń-

skich pacjentów z zespołem Dravet. Do badania włączano chorych spełniających kryteria zespołu Dravet, u których wystąpiły niekontrolowane napady padaczki ( $\geq 4$  w miesiącu) za pomocą terapii walproinianem i klobazamem. Początkowo do badania włączono 27 chorych, jednak w czasie 4 tygodniowego okresu *baseline* 2 chorych nie spełniło kryterium oporności na leczenie VPA + CLB - częstość napadów padaczki wyniosła u nich poniżej 4 w miesiącu. Na podstawie tych danych oszacowano, że oporność na leczenie skojarzone VPA + CLB w populacji chorych z zespołem Dravet występuje u 92,59% (25/27) chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetek chorych z zespołem Dravet u których występują uogólnione napady toniczno-kloniczne, odporne na leczenie VPA + CLB oszacowany na podstawie danych z badań *STICLO* i *STP-1*.

*Tabela 5. Oporność na leczenie schematem VPA + CLB chorych z zespołem Dravet z badań STICLO i STP-1.*

Badanie	Liczebność populacji	Brak odpowiedzi na VPA + CLB	
		Liczba pacjentów	Udział
<i>STICLO Francja</i>	20	19	95,00%
<i>STICLO Włochy</i>	11	10	90,91%
<i>STP-1</i>	27	25	92,59%

Na podstawie danych z badania *STICLO* i *STP-1* oszacowano, że oporność na leczenie skojarzone VPA + CLB w populacji chorych z zespołem Dravet wynosi od 90,91% do 95,00 %.

### 1.1.7.3 Badanie ankietowe – dane epidemiologiczne

[Redacted content]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Table Content]

#### 1.1.7.4 Oszacowanie liczebności populacji osób z zespołem Dravet w Polsce

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci cierpiący na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w trzech wariatach:

- wariant podstawowy został oszacowany w oparciu o dane dotyczące importu docelowego leku Diacomit® dostarczone przez Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku (MZ 2015) oraz wyniki badania ankietowego;
- wariant maksymalny oszacowano w oparciu o literaturowe dane epidemiologiczne;
- wariant minimalny oszacowano na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny neurologii.

W wariantcie podstawowym analizy, roczną liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia styrypentolem ustalono w oparciu o informacje zawarte w piśmie z Ministerstwa Zdrowia z dnia 13 listopada 2015 roku (MZ 2015). Dokumenty Ministerstwa Zdrowia stanowią wiarygodne i aktualne

źródło danych, co z całą pewnością uwierzytelnia otrzymane wyniki oszacowania. W dokumencie przekazany przez Ministerstwo Zdrowia znajduje się informacja mówiąca, że populacja aktualnie przyjmująca produkt leczniczy Diacomit® sprowadzany do Polski w ramach procedury importu docelowego obejmuje 71 pacjentów.

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o materiały przekazane przez Ministerstwo Zdrowia oraz wyniki badania ankietowego (wariant podstawowy).

Tabela 13. Oszacowanie liczby chorych z zespołem Dravet – wariant podstawowy\*.

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019
Liczebność populacji Polski (źródło: GUS 2015)	38 419 006	38 369 390	38 315 463	38 259 532	38 200 552
Liczba chorych otrzymujących leczenie styrypentolem w 2015 roku	71	(źródło: MZ 2015)			
[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 wariantcie maksymalnym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie literaturowych danych epidemiologicznych, w oparciu o następujące założenia:

- ludność Polski zaczerpnięto z prognoz opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w Polsce (*GUS 2015*);
- głównym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na zespół Dravet jest szwedzkie badanie *Rosander 2015*;
- założono, że wszyscy chorzy na SMEI stosują leczenie skojarzone VPA + CLB;
- odsetki chorych na SMEI opornych na terapię skojarzoną VPA + CLB ustalono w oparciu o badania *STICLO* i *SPT-1*;

[REDACTED]

Prognozowana liczebność Polski w grupie wiekowej poniżej 18 roku życia w latach 2015-2019 została zaczerpnięta z Platformy Analitycznej SWAiD – Dziedziczne Bazy Wiedzy Demografia zawierającej między innymi wyniki prognozy ludności Polski na lata 2014-2050 (*GUS 2015*). W następnym etapie oszacowania populacji docelowej należało ustalić liczbę osób aktualnie chorych na zespół Dravet w Polsce. W toku przeszukiwań nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dotyczących dokładnie polskiej populacji chorych z zespołem Dravet. W związku z czym wskaźnik chorobowości przyjęto ze szwedzkiego badania epidemiologicznego *Rosander 2015* dotyczącego zespołu Dravet w populacji dzieci (< 18 roku życia). Praca *Rosander 2015* została uznano za najbardziej wiarygodne źródło danych epidemiologicznych dotyczących chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z kilku względów. Zebrane w czasie badania dane są stosunkowo aktualne (stan na 31 grudzień 2011 rok), pochodzą z kraju europejskiego oraz nie odbiegają od wyników otrzymywanych we wcześniejszych bada-

niach epidemiologicznych z innych regionów świata. Poza tym autorzy podkreślają, że wszyscy obywatele szwedzcy objęci są spisem ludności w momencie narodzin oraz działanie systemu opieki medycznej jest przejrzyste i umożliwia dostęp do informacji medycznych o chorych, szczególnie w przypadku pediatrycznych pacjentów z padaczką, którzy znajdują się przede wszystkim pod opieką neurologów dziecięcych ze szpitali regionalnych lub uniwersyteckich. W wariantcie maksymalnym oszacowania przyjęto konserwatywnie skrajną chorobowość na zespół Dravet ze szwedzkiego badania równą 1:33 000 w populacji dzieci. Założenie to w wariantcie maksymalnym wydaje się prawidłowe, ponieważ szacując populację docelową na podstawie średniej chorobowości z badania *Rosander 2015* (tj. 1:45 700) otrzymano zbliżone wyniki do wyników w wariantcie podstawowym opartym na danych Ministerstwa Zdrowia w Polsce.

Kolejnym kryterium zawężającym populację docelową jest spełnienie warunku oporności na leczenie terapią skojarzona VPA + CLB. Założono konserwatywnie, że u wszystkich chorych z SMEI, wcześniej, czy później stosowane jest leczenie skojarzone VPA + CLB, natomiast informacje o oporności na tę terapię zostały odnalezione w badaniach *STICLO* oraz *STP-1* (Tabela 5). Udział chorych opornych na VPA + CLB równy 93,10% ustalono na poziomie średniego ważonego odsetka chorych opornych na leczenie VPA + CLB z badań *STICLO Francja*, *STICLO Włochy* i *STP-1*, wagę stanowiła wielkość populacji w poszczególnych badaniach. Na tym etapie oszacowania otrzymano liczebność populacji docelowej w wieku poniżej 18 lat. [redacted]

Tabela 14. Oszacowanie liczby chorych z zespołem Dravet – wariant maksymalny\*.

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019
Liczebność populacji Polski w wieku < 18 lat	6 876 315	6 833 939	6 800 233	6 769 186	6 746 277
<i>Chorobowość zespołu Dravet u osób &lt; 18 r.ż. (źródło: Rosander 2015)</i>					0,0030%
Liczba chorych z zespołem Dravet w wieku < 18 r.ż.	203	202	201	200	200
<i>Odsetek chorych stosujących leczenie terapią VPA + CLB (źródło: założenie)</i>					100%
Liczba chorych z zespołem Dravet w wieku < 18 r.ż. stosujących VPA + CLB	203	202	201	200	200

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019
Odsetek chorych z opornością na leczenie terapią VPA + CLB (średnia z badań STICLO, STP-1)					93,1%
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* dane przedstawione w tabeli są wartościami zaokrąglonymi, dokładne wartości zostały przedstawione w modelu dołączonym do wniosku refundacyjnego;

W wariancie maksymalnym analizy liczebność populacji docelowej (łącznie < 18 r.ż. i ≥ 18 r.ż.) wynosi 202 chorych w 2016 roku, 201 chorych w 2017 roku, 200 chorych w 2018 roku oraz 200 chorych w 2019 roku.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

**1.1.7.5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których lek Diacomit® może zostać zastosowany jest tożsame z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, u której terapia styrypentolem zostanie w rzeczywistości zastosowana, w części do etapu, na którym ustalono liczbę chorych z zespołem Dravet, kwalifikująca się do leczenia styrypentolem. Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia ustalono, że w chwili obecnej produkt Diacomit® przyjmuje 71 chorych. [REDACTED]

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

Tabela 16. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany styrypentol.

	2015	2016	2017	2018	2019
Liczebność populacji Polski	38 419 006	38 369 390	38 315 463	38 259 532	38 200 552
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

#### *1.1.7.6 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*

Na chwilę obecną styrypentol jest dostępny w Polsce na drodze importu docelowego i stosowany w praktyce klinicznej. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit® zostały przekazane przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku. Zgodnie z treścią pisma ogólna liczba pacjentów, dla których wydano zgody na refundację w latach 2012-2015 wynosi 69 chorych. Liczba osób którzy nie kontynuują terapii wynosi 19, natomiast 50 chorych kontynuuje terapie. Poza tym w latach 2014-2015 zgody na refundację leku odmówiono 21 osobom. Podsumowując z szacunków Ministerstwa Zdrowia wynika, że aktualna populacja przyjmująca produkt leczniczy Diacomit® sprowadzany w ramach procedury importu docelowego obejmuje 71 pacjentów (MZ 2015).

[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 Table Content]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

Tabela 19. Liczba chorych z zespołem Dravet z napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB: wariant podstawowy, wariant minimalny, wariant maksymalny.

Wariant	2016	2017	2018	2019
---------	------	------	------	------

Wariant	2016	2017	2018	2019
<b>Dzieci w wieku &lt; 18 lat</b>				
Podstawowy	136	136	136	136
Maksymalny	188	187	186	186
<b>Dorośli w wieku ≥ 18</b>				
Podstawowy	10	10	10	10
Maksymalny	14	14	14	14

Liczba chorych z zespołem Dravet z napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym jest taka sama. Iloczyn skorygowanych udziałów poszczególnych metod leczenia zespołu Dravet w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym oraz liczby chorych z napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB w poszczególnych latach stanowi liczebność populacji chorych w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym otrzymujących poszczególne metody leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono strukturę leczenia chorych na SMEI z napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB w scenariuszu aktualnym.

Tabela 20

T													
T													
T													
[Redacted]													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													
T													

\* wartości zaokrąglone do liczb całkowitych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

T													
[Redacted]													
T													
T													



### 1.1.8 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na zespół Dravet. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Kategorie kosztów leczenia zespołu Dravet uwzględnione w modelu BIA.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty	
Farmakoterapie	VPA + CLB + STP VPA + CLB + TPM + STP VPA + CLB + TPM VPA + CLB + LEV, PA + CLB + LTG	VPA + CLB + PB VPA + CLB + dieta ketogenna VPA + CLB + sterydy VPA + CLB + PHT VPA + CLB + CBZ
Pozostałe koszty (nielekowe)	Hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, pobyt na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym	

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Komunikatu Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych i komunikatu:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (MZ 23/12/2015);
- Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 110/2015);
- Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 109/2015);
- Komunikat Centrali NFZ przedstawiający informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

czenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do października 2015 r. (NFZ 22/01/2016);

- Uchwała Nr 21/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2015 r. (UR NFZ 21/2015/III).

Koszty leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet obliczono w oparciu o komunikat Centrali NFZ przedstawiający informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków narastająco od początku roku do października 2015 r. (NFZ 22/01/2016).

Obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy (2016-2019 rok), wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (Ustawa 2011).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2015, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2015 roku, natomiast cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, wynosi 52 zł.

#### **1.1.8.1 Masa ciała chorych z zespołem Dravet**

Ze względu na sposób dawkowania leków stosowanych w leczeniu chorych z zespołem Dravet istotnym parametrem mającym wpływ na zużycie jest średnia masa ciała. W pierwszej kolejności dane dotyczące charakterystyki demograficznej populacji docelowej poszukiwano w rejestracyjnym badaniu *STICLO Francja* oraz badaniu *STICLO Włochy*, ponieważ badania te są źródłami podstawowych danych dotyczących skuteczności wnioskowanej terapii i należy oczekiwać, że populacja docelowa chorych z zespołem Dravet w Polsce nie będzie odbiegać od populacji włączonych do tych badań. Jednak nie było możliwe oszacowanie średniej masy ciała w populacji dzieci oraz w populacji dorosłych chorych z zespołem Dravet na podstawie tych źródeł. W związku z czym w analizie podstawowej dane dotyczące charakterystyki demograficznej populacji docelowej zaczerpnięto z publikacji *Inoue 2014* opisującej prospektywne badanie bez randomizacji *STP-1*. Badanie *STP-1* będące próbą najwyższej jakości wśród badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania styrypentolu jako terapii dodanej do nieskutecznych walproinianu oraz klobazamu, w populacji japońskich pacjentów z zespołem Dravet w wieku od 1 do 30 lat. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową chorych włączonych do badania *STICLO Francja*, *STICLO Włochy* oraz *STP-1*.



Tabela 23. Płeć oraz średni wiek i masa ciała pacjentów z zespołem Dravet (populacja badania STICLO i STP-1).

Charakterystyka wyjściowa	STICLO Francja		STICLO Włochy		STP-1
	STP (N = 21)	placebo (N = 20)	STP (N = 12)	placebo (N = 11)	
Średni wiek (lata)	9,4 (3-16,7)	9,3 (3,2-20,7)	8,95 (zakres: 3,47; 18,9)		8,50 (7,59)*
Liczba pacjentów płci męskiej (%)	6 (28,6%)	11 (55%)	13 (56,1%)		15 (62,5%)
Średnia masa ciała [kg]	32 (14-60)	31 (15-70)	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Ze względu na zbliżoną charakterystykę wyjściową chorych włączonych do badań *STICLO Francja*, *STICLO Włochy* oraz badania *STP-1* uznano, że prospektywne badanie obserwacyjne *STP-1* będzie wiarygodnym źródłem danych epidemiologicznych. W badaniu *STP-1* przedstawiono dokładny rozkład wieku chorych z zespołem Dravet w momencie włączenia do badania, na podstawie którego oszacowano średni wiek chorych odpowiednio poniżej i powyżej 18 roku życia.

Tabela 24. Rozkład wieku chorych w momencie włączenia do badania *STP-1* (Inoue 2014).

Parametr	Chorzy w wieku < 18 r. ż.	Chorzy w wieku ≥ 18 roku życia
Liczba chorych	19	5
Rozkład wieku	2 chorych w wieku 1 roku 3 chorych: w wieku 2 lat 1 chory w wieku 3 lat 4 chorych w wieku 4 lat 4 chorych w wieku 5 lat 2 chorych w wieku 8 lat 2 chorych w wieku 10 lat 1 chory w wieku 12 lat	1 chory w wieku 18 lat 1 chory w wieku 21 lat 2 chorych w wieku 23 lat 1 chory w wieku 24 lat
Średni wiek	5,0 lat	21,8 lat

Średni wiek w populacji z zespołem Dravet w wieku poniżej 18 lat wynosi 5 lat, natomiast powyżej 18 lat jest równy 21,8 lat.

W danych Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2011*) odnaleziono informacje o średniej masie ciała (podano także mediany oraz 25. i 75. percentyl) u dzieci w wieku od 0 do 14 lat. Średnia masa ciała dzieci w wieku 9 lat w populacji ogólnej wynosi 34 kg i jest nieznacznie wyższa, niż średnia masa ciała chorych z badania *STICLO Francja* równa 31,5 kg przy średnim wieku chorych 9,4 lat, zatem przyjęto, że masa ciała chorych z zespołem Dravet nie odbiega od masy ciała osób w tym samym wieku z populacji ogólnej. W związku z tym w wariancie podstawowym analizy przyjęto za średnią masę

ciała chorego z zespołem Dravet poniżej 18 roku życia masę ciała odpowiednią dla 5 letniego dziecka z populacji ogólnej tj. 21 kg (*GUS 2011*).

Dane odnośnie masy ciała w populacji dorosłych (> 18 lat) zawarto w raporcie przedstawiającym wyniki badania ankietowego na temat wagi i nadwagi Polaków, przeprowadzonego przez firmę Estymator (*Estymator 2006*). W analizie podstawowej przyjęto, że masa ciała chorego z zespołem Dravet w wieku powyżej 18 lat będzie odpowiadała średniej masie ciała dla osób w wieku od 18 do 30 lat z populacji ogólnej tj. 66,7 kg.

*Tabela 25. Średnia masa ciała chorych z zespołem Dravet.*

Wiek chorych z zespołem Dravet	Średnia masa ciała (analiza podstawowa)	Zakres masy ciała (analiza wrażliwości)
< 18 lat	21,0 kg	18,0-23,0 kg
≥ 18 lat	66,7 kg	64,1-69,3 kg

Średnia masa ciała służyła do oszacowania zużycia leków przeciwpadaczkowych, w tym styrypentolu.

#### **1.1.8.2 Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki**

Liczbę oraz odsetek chorych przyjmujących STP w skojarzeniu z CLB i VPA, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki zaczerpnięto z badania *STICLO Francja* i *STICLO Włochy*. We francuskim wariancie badania *STICLO* nie odnotowano napadów padaczki u 9 (42,9%) chorych otrzymujących styrypentol, natomiast w badaniu włoskim nie stwierdzono napadów u 3 z 12 chorych otrzymujących VPA + CLB +STP .

*Tabela 26. Udział chorych wolnych od napadów leczonych terapią STP + CLB +VPA (STICLO Francja, STICLO Włochy).*

Badanie	Liczebność	Odsetek chorych wolnych od napadów
<i>STICLO Francja</i>	21	42,86%
<i>STICLO Włochy</i>	12	25,00%

W analizie podstawowej przyjęto na podstawie badania *STICLO Francja*, że odsetek chorych wolnych od napadów padaczki przyjmujących STP w skojarzeniu z VPA i CLB wyniesie 42,86%. W przypadku terapii VPA + CLB + TPM + STP nie zidentyfikowano wiarygodnych danych dotyczących udziału chorych wolnych od napadów, w związku z czym założono, że będzie on na tym samym poziomie co dla terapii STP + VPA + CLB w badaniu *STICLO Francja* (tj. 42,86%).

Liczbę oraz odsetek chorych przyjmujących TPM w skojarzeniu z VPA i CLB, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki zaczerpnięto z badań *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000*. W obydwu próbach chorzy przyjmowali TPM w skojarzeniu z leczeniem dodatkowym, a średni okres obserwacji był zbliżony do roku (11,9 mies. w badaniu *Coppola 2002* oraz 10,5 mies. w badaniu *Nieto-Barrera 2000*). W badaniu *Coppola 2002* w momencie rozpoczęcia leczenia TPM 78% chorych przyjmowało VPA, a 22% chorych CLB. Natomiast w badaniu *Nieto-Barrera 2000* w trakcie stosowania TPM dodatkowo VPA otrzymywało 78% chorych, a 17% przyjmowało CLB. Odsetek chorych wolnych całkowicie od napadów padaczkowych w średnim okresie obserwacji (10,5-11,9 mies.) wyniósł po 16,67% w obydwu próbach.

*Tabela 27. Udział chorych wolnych od napadów leczonych terapią VPA + CLB + TPM (Coppola 2002, Nieto-Barrera 2000).*

Badanie	Liczebność	Odsetek chorych wolnych od napadów
<i>Coppola 2002</i>	18	16,67%
<i>Nieto-Barrera 2000</i>	18	16,67%

W analizie podstawowej przyjęto na podstawie badań *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000*, że odsetek chorych wolnych od napadów padaczki przyjmujących TPM w skojarzeniu z VPA i CLB wyniesie 16,67%. W przypadku terapii VPA + CLB + LEV nie zidentyfikowano wiarygodnych danych dotyczących udziału chorych wolnych od napadów, w związku z czym założono, że będzie on na tym samym poziomie co dla terapii VPA + CLB + TPM w badaniach *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000* (tj. 16,67%).

Jako, że populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy z SMEI, z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB założono, że odsetek chorych wolnych od napadów stosujących pozostałe terapie skojarzone z VPA i CLB wynosi 0%.

Otrzymane odsetki chorych wolnych od napadów padaczki przyjmujących poszczególne terapie lekowe wykorzystano w dalszej części analizy do oszacowania średnich łącznych kosztów hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, pobytu na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym oraz kosztu stanu padaczkowego w zależności od otrzymanej odpowiedzi na leczenie.

### **1.1.8.3 Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet**

#### **1.1.8.3.1 Styrypentol**

Aktualnie w Polsce produkt leczniczy Diacomit® jest refundowany na drodze importu docelowego. Liczba zrefundowanych opakowań, łączne kwoty refundacji oraz opłaty pacjenta za okres od stycznia

do września 2015 roku za produkt leczniczy Diacomit zostały opublikowane w *UR NFZ 21/2015/III*. Na podstawie danych dotyczących liczby sprowadzonych opakowań leku Diacomit® oraz łącznej kwoty refundacji i łącznej opłaty pacjenta obliczono cenę pojedynczych opakowań leku z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Znając zawartość substancji czynnej styrypentol w poszczególnych opakowaniach leku Diacomit® oszacowano koszty jednostkowe za miligram styrypentolu (PPP/PPP+P). Następnie obliczono średnią ważoną cen jednostkowych, gdzie wagę stanowiły udziały zrefundowanych miligramów styrypentolu w 2015 roku. Ilość zrefundowanych w 2015 roku miligramów substancji czynnej styrypentol w ramach importu docelowego oszacowano na podstawie informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia (*MZ 2015*).

Tabela 28. Łączna sprzedaż produktu leczniczego Diacomit® od stycznia do września 2015 roku (*UR NFZ 21/2015/III, MZ 2015*).\*

Produkt leczniczy	Wartość	Kwota refundacji	Średni koszt opakowania		Koszty jednostkowe	
			PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg	126 592,42 zł	126 195,62 zł	1 017,71 zł	1 020,91 zł	0,0678 zł	0,0681 zł
Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg	361 068,64 zł	360 492,64 zł	2 002,74 zł	2 005,94 zł	0,0668 zł	0,0669 zł
Diacomit® 60 saşetek × 250 mg	74 531,83 zł	74 291,83 zł	990,56 zł	993,76 zł	0,0660 zł	0,0663 zł
Diacomit® 60 saşetek × 500 mg	97 240,85 zł	97 080,85 zł	1 941,62 zł	1 944,82 zł	0,0647 zł	0,0648 zł
Średni ważony koszt jednostkowy za miligram <sup>^</sup>					0,0664 zł	0,0666 zł

\* w *NFZ 21/2015/III* przedstawiono również dane dotyczące sprzedaży dla opakowania Diacomit® 90 kapsułek × 250 mg. Jednakże ze względu na niską sprzedaż tj. 2 opakowania w okresie od stycznia do września 2015 roku oraz nieuwzględnienie tego opakowania we wniosku refundacyjnym jego cena została pominięta w szacowaniu średnich kosztów jednostkowych leku Diacomit® w scenariuszu aktualnym;

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba sprzedanych mg styrypentolu w 2015 roku zgodnie z danymi z *MZ 2015* (patrz Tabela 37).

Poza danymi opublikowanymi w *UR NFZ 21/2015/III* informacje dotyczące wyceny opakowań leku Diacomit® sprowadzanego do Polski w ramach importu docelowego z lat 2012-2015 zostały przekazane przez Ministerstwo Zdrowia Departament Gospodarki Lekowej i Farmacji w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku (*MZ 2015, Tabela 72*). W poniższej tabeli przedstawiono ceny netto produktu leczniczego Diacomit, które zostały oszacowane przez Ministerstwo Zdrowia na podstawie zestawień cen produktów leczniczych sprowadzanych z zagranicy, przesyłanych przez hurtownię farmaceutyczne (*MZ 2015*).

Tabela 29. Cena netto za opakowanie produktu leczniczego Diacomit® (MZ 2015).

Opakowanie	Cena netto za opakowanie		
	Minimalna	Maksymalna	Średnia*
Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 250 mg	895,00 zł	998,00 zł	946,50 zł
Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 500 mg	1 822,00 zł	2 052,00 zł	1 937,00 zł

\* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych dotyczących minimalnej i maksymalnej ceny netto leku Diacomit® oszacowano średnie ceny za opakowanie wynoszące:

- 946,50 zł za opakowanie Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 250 mg;
- 1 937,00 zł za opakowanie Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 500 mg.

Zgodnie z Ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 r. dla leków oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wydawanych w trybie, o którym mowa w art. 39 ust. 1, ustala się marżę hurtową w wysokości 10%. Marża detaliczna wynosi 100% wartości urzędowej marży detalicznej ustalonej w ust. 4 dla danego przedziału ceny hurtowej (Art. 7, ust. 7, Ustawa 2011). W przypadku leków refundowanych w ramach importu docelowego nie tworzy się grup limitowych (Art. 15, Ustawa 2011)

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę produktu leczniczego Diacomit® w scenariuszu aktualnym ustaloną w oparciu o dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku (MZ 2015).

Tabela 30. Finansowanie produktu leczniczego Diacomit® w ramach importu docelowego (MZ 2015).

	Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 250 mg			Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 500 mg		
	średnia	minimalna	maksymalna	średnia	minimalna	maksymalna
Cena zbytu netto	946,50 zł	895,00 zł	998,00 zł	1 937,00 zł	1 822,00 zł	2 052,00 zł
Cena zbytu brutto	1 022,22 zł	966,60 zł	1 077,84 zł	2 091,96 zł	1 967,76 zł	2 216,16 zł
Cena hurtowa	1 124,44 zł	1 063,26 zł	1 185,62 zł	2 301,16 zł	2 164,54 zł	2 437,78 zł
Cena detaliczna	1 165,05 zł	1 102,34 zł	1 227,76 zł	2 358,42 zł	2 220,10 zł	2 496,75 zł
Dopłata NFZ	1 161,85 zł	1 099,14 zł	1 224,56 zł	2 355,22 zł	2 216,90 zł	2 493,55 zł
Dopłata świadczeniobiorcy	3,20 zł	3,20 zł	3,20 zł	3,20 zł	3,20 zł	3,20 zł

Znając zawartość substancji czynnej styrypentol w poszczególnych opakowaniach leku Diacomit® oraz ceny tych opakowań oszacowano koszty jednostkowe styrypentolu z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 31. Ceny jednostkowe za miligram styrypentolu finansowanego w ramach importu docelowego (MZ 2015).

Opakowanie	Średnia		Minimalna		Maksymalna	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg	0,0775 zł	0,0777 zł	0,0733 zł	0,0735 zł	0,0816 zł	0,0819 zł
Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg	0,0785 zł	0,0786 zł	0,0739 zł	0,0740 zł	0,0831 zł	0,0832 zł
Diacomit® 60 saszetek × 250 mg	0,0775 zł	0,0777 zł	0,0733 zł	0,0735 zł	0,0816 zł	0,0819 zł
Diacomit® 60 saszetek × 500 mg	0,0785 zł	0,0786 zł	0,0739 zł	0,0740 zł	0,0831 zł	0,0832 zł
Średni ważony koszt jednostkowy za miligram <sup>^</sup>	0,0781 zł	0,0782 zł	0,0736 zł	0,0738 zł	0,0825 zł	0,0827 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba sprzedanych mg styrypentolu w 2015 roku zgodnie z danymi MZ 2015 (patrz Tabela 72).

W wariantach podstawowym wykorzystano średni ważony liczbą sprzedanych miligramów substancji czynnej styrypentol w 2015 roku koszt jednostkowy styrypentolu oszacowany na podstawie danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia wynoszący 0,0781 zł/mg (PPP) oraz 0,0782 zł/mg (PPP+P). W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty w którym cenę jednostkową styrypentolu oszacowano w oparciu o minimalną i maksymalną cenę z pisma MZ 2015 oraz średni ważony koszt jednostkowy za miligram oszacowany na podstawie danych UR NFZ 21/2015/III (Tabela 28).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie czterech postaci produktu leczniczego Diacomit:

- Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg (EAN 5909990017232),
- Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg (EAN 5909990017263),
- Diacomit® 60 saszetek × 250 mg (EAN 5909990017294),
- Diacomit® 60 saszetek × 500 mg (EAN 5909990017331),

w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” z odpłatnością ryczałtową w populacji chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt. W przypadku wydania decyzji o objęciu leku Diacomit® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa grupa limitowa, gdzie podstawą limitu będzie produkt leczniczy Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg (Rozdział 1.1.3).

Szczegółowe zestawienie poszczególnych cen przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 1.1.8.3.2 Pozostałe leki przeciwpadaczkowe

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Eksperti kliniczni

wskazali następujące schematy leczenia stosowane w terapii zespołu Dravet w Polsce:

- VPA + CLB + styrypentol (STP);
- VPA + CLB + topiramát (TPM) + styrypentol (STP);
- VPA + CLB + topiramát (TPM);
- VPA + CLB + lewetyracetam (LEV);
- VPA + CLB + lamotrygina (LTG);
- VPA + CLB + fenobarbital (PB);
- VPA + CLB + dieta ketogenna;
- VPA + CLB + sterydy (prednizon, PRE);
- VPA + CLB + fenytoina (PHT);
- VPA + CLB + karbamazepina (CBZ).

Substancje czynne stosowane w leczeniu zespołu Dravet z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB, które wchodzi [REDACTED]  
[REDACTED] tj. walproinian, topiramát, lewetyracetam, prednizon (steryd), fenobarbital, fenytoina, karbamazepina i lamotrygina są umieszczone w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” z odpłatnością ryczałtową.

W analizie podstawowej ceny jednostkowe leków znajdujących się na wykazie leków refundowanych ustalono w oparciu o kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych miligramów leków dostępnych w sprzedaży aptecznej od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/2016). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz całkowitą kwotę refundacji ustalano koszt pojedynczych opakowań z perspektywy płatnika publicznego. Następnie dodano zaczerpniętą z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia wartość dopłaty świadczeniobiorcy do każdego z opakowań otrzymując koszt opakowania z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem ceny opakowania (odpowiednio dla PPP i PPP+P) danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej w opakowaniu leku. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych mili-



gramów substancji czynnej wchodzącej w skład leku. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Rozdziale 4.1. W przypadku diety ketogennej, polegającej na przygotowywaniu posiłków z zachowaniem odpowiedniego stosunku pomiędzy tłuszczem, a sumą białka i węglowodanów stosowanej w skojarzeniu z VPA + CLB założono, że jej koszt jest na poziomie 0 zł (PPP/PPP+P) (APD Diacomit® 2015).

Zgodnie z wytycznymi ILAE 2015 w leczeniu padaczki wykorzystywanym kortykosteroidem jest prednizon. W związku z tym koszt jednostkowy sterydów stosowanych w skojarzeniu z VPA i CLB oszacowano na podstawie preparatów, w których substancję czynną stanowi prednizon.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie obliczonych średnich kosztów jednostkowych substancji czynnych walproinian, topiramatu, lewetyracetamu, prednizonu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny i lamotryginy wykorzystanych w analizie podstawowej.

Tabela 34. Średni ważony koszt za miligram substancji czynnych: walproinian, topiramatu, lewetyracetamu, prednizonu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, lamotryginy (NFZ 22/01/2016).

Substancja czynna	Ważony koszt jednostkowy [zł] za miligram <sup>^</sup>	
	PPP	PPP+P
walproinian	0,0013	0,0018
topiramatu	0,0118	0,0139
lewetyracetamu	0,0015	0,0018
prednizonu	0,0445	0,0846
fenobarbitalu	0,0032	0,0055
fenytoiny	0,0020	0,0025
karbamazepiny	0,0009	0,0013
lamotryginy	0,0084	0,0119

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba sprzedanych miligramów zgodnie z danymi z NFZ 22/01/2016 (patrz: Rozdział 4.3).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym ceny jednostkowe koszty jednostkowe wymienionych powyżej substancji czynnych obliczono na podstawie wycen leków zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku oraz komunikatu NFZ dotyczącego kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z okresu od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/20165, MZ 22/01/2016). W pierwszej kolejności oszacowano koszty jednostkowe (za miligram) z ceny detalicznej dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz na podstawie wysokości dopłaty NFZ dla perspektywy płatnika publicznego każ-

dego preparatu zawierającego określoną substancję czynną (MZ 23/12/2015). Następnie obliczono średnią ważoną z cen jednostkowych, gdzie wagę stanowiły udziały zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji czynnych w okresie od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/2016).

W przypadku substancji czynnej klobazam, która nie znajduje się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku cenę detaliczną ustalono w oparciu o aktualnie obowiązujące ceny z aptek. Średnia cena detaliczna produktu leczniczego Frisium 10 mg × 20 tabl. oszacowana na podstawie cen z wybranych aptek wynosi 22,06 zł (patrz: Rozdział 4.5.) W poniższej tabeli przedstawiono koszt jednostkowy za miligram substancji czynnej klobazam.

*Tabela 35. Średni koszt za miligram substancji czynnej klobazam.*

Substancja czynna	Koszt jednostkowy za miligram	
	PPP	PPP+P
Klobazam	0,0000 zł	0,1103 zł

W analizie podstawowej średni koszt jednostkowy klobazamu wynosi 0,1103 zł/mg z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przy czym całość kwoty ponoszona jest przez świadczeniobiorcę.

#### **1.1.8.4 Zużycie leków przeciwpadaczkowych**

W celu oszacowania kosztów leków stosowanych w leczeniu chorych z zespołem Dravet w pierwszej kolejności należało ustalić zużycie leków przeciwpadaczkowych. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z zespołem Dravet ustalono w oparciu o następujące założenia:

- w analizie podstawowej zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych (wybierając najbardziej wiarygodne źródła), a w przypadku braku danych z badań klinicznych zużycie leków oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych:
  - ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych na podstawie których przyjęto średnie dzienne dawki leków populację docelową stanowili chorzy w różnym wieku nie wprowadzono różnych dawek dla dzieci i dorosłych, a przyjęto średnią dawkę dla obydwu grup wiekowych (< 18 lat i ≥ 18 lat);

- w większości charakterystyk produktów leczniczych leków przeciwpadaczkowych dawkowanie stosowane u dzieci i dorosłych różniło się, w związku z czym uwzględniono zróżnicowanie dawkowania ze względu na wiek chorych;
- średnie dawki leków dla schematów VPA+ CLB + STP oraz VPA + CLB zaczerpnięto z badania z randomizacją *STICLO Francja*;
- średnie dawki leków dla schematów VPA + CLB + TPM + STP oraz VPA + CLB +TPM zaczerpnięto z badania *Kröll-Seger 2006*;
- dawkę LEV stosowanego w skojarzeniu z VPA + CLB ustalono na podstawie badania *Striano 2007*, natomiast dawki VPA i CLB stosowanych w skojarzeniu z LEV ustalono na poziomi dawek stosowanych w schemacie VPA + CLB + TPM na podstawie badania *Kröll-Seger 2006*;
- w przypadku LTG, PB, PRE, PHT, CBZ stosowanych w skojarzeniu z VPA + CLB dawkowanie zaczerpnięto z charakterystyk produktów leczniczych, natomiast dawki VPA i CLB ustalono na poziomie zużycia leków z badania *STICLO Francja*.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe sposób dawkowania leków przeciwpadaczkowych w wariancie podstawowym.

Tabela 36. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – wariant podstawowy.

Źródło	Substancja czynna	Średnia dzienna dawka	
		Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
<b>VPA+ CLB + STP</b>			
<i>STICLO Francja</i>	Średnia dzienna dawka w okresie leczenia z podwójnym zaślepieniem francuskiego badania <i>STICLO Francja</i>	STP	49,30 mg/kg m.c./doba
		CLB	0,38 mg/kg m.c./doba
		VPA	18,3 mg/kg m.c./doba
<b>VPA + CLB + TPM + STP</b>			
<i>Kröll-Seger 2006</i>	Średnia dzienna dawka	STP	55,3 mg/kg m.c./doba
	Średnia dawka optymalna w skojarzeniu z STP	TPM	3,3 mg/kg m.c./doba
	Średnia dawka w skojarzeniu z STP	CLB	0,4 mg/kg m.c./doba
	Średnia dawka w skojarzeniu z STP	VPA	13,6 mg/kg m.c./doba
<b>VPA + CLB + TPM</b>			
<i>Kröll-Seger 2006</i>	Średnia dawka optymalna w schema-	TPM	3,2 mg/kg m.c./doba

	Źródło	Substancja czynna	Średnia dzienna dawka	
			Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
cie bez STP				
	Średnia dawka w schemacie bez STP	CLB	0,5 mg/kg m.c./doba	
	Średnia dawka w schemacie bez STP	VPA	26,1 mg/kg m.c./doba	
<b>VPA + CLB + LEV</b>				
<i>Striano 2007</i>	Średnia dawka LEV	LEV	2 016,0 mg/doba	
<i>Kröll-Seger 2006</i>	Średnia dawka w schemacie bez STP	CLB	0,5 mg/kg m.c./doba	
	Średnia dawka w schemacie bez STP	VPA	26,1 mg/kg m.c./doba	
<b>VPA + CLB+ LTG/ PB/ PRE/ PHT/ CBZ</b>				
<i>STICLO Francja</i>	Wyjściowa średnia dawka CLB wśród pacjentów przydzielonych do grupy STP	CLB	0,53 mg/kg m.c./doba	
	Wyjściowa średnia dawka VPA wśród pacjentów przydzielonych do grupy STP	VPA	23,7 mg/kg m.c./doba	
<i>ChPL Lamilept 100 mg</i>	Szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.5	LTG	3,0 mg/kg m.c./doba	150,0 mg/doba
<i>ChPL Luminalum UNIA</i>		PB	130,0 mg/doba	130,0 mg/doba
<i>ChPL Encorton</i>		PRE	2,0 mg/kg m.c./doba	32,5 mg/doba
<i>ChPL Phenytoinum WZF</i>		PHT	5,5 mg/kg m.c./doba	350,0 mg/doba
<i>ChPL Tegretol CR</i>		CBZ	15,0 mg/kg m.c./doba	1 000,0 mg/doba

Natomiast w analizie wrażliwości testowano dodatkowo dwa alternatywne warianty zużycia leków przeciwpadaczkowych:

- zużycie leków przeciwpadaczkowych oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych;
- zużycie leków przeciwpadaczkowych przyjęte na poziomie definiowanej dawki dobowej.

W Rozdziale 4.7 przedstawiono dawkowanie leków przeciwpadaczkowych testowane w ramach analizy wrażliwości.

Dzienne zużycie leków w przypadku leków których dawka zależna jest od masy ciała jest iloczynem dziennej dawki w przeliczeniu na masę ciała oraz średniej masy ciała przyjętej w niniejszej analizie tj.

21 kg w populacji dzieci oraz 66,7 kg w populacji dorosłych chorych z zespołem Dravet (Rozdział 1.1.9.1).

Mając na celu zwiększenie wiarygodności otrzymanych wyników w przypadku styrypentolu w scenariuszu aktualnym dodatkowo oszacowano średnie dzienne zużycie na podstawie danych dotyczących produktu leczniczego Diacomit, sprowadzanego z zagranicy w trybie procedury tzn. importu docelowego, udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku (MZ 2015). W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie leku Diacomit® sprowadzanego w ramach importu docelowego do Polski w latach 2012-2015.

Tabela 37. Rzeczywiste zużycie styrypentolu – scenariusz aktualny (MZ 2015).

Opakowanie	Liczba pacjentów	Liczba opakowań
<b>2012 rok</b>		
Diacomit® 250 mg x 60 kaps.	11	85
Diacomit® 500 mg x 60 kaps.	17	155
Diacomit® 250 mg x 60 sasz.	14	64
Diacomit® 500 mg x 60 sasz.	16	108
<b>Zużycie STP na pacjenta na rok</b>		<b>174 569,0 mg</b>
<b>Zużycie STP na dzień na pacjenta<sup>^</sup></b>		<b>477,9 mg</b>
<b>2013 rok</b>		
Diacomit® 250 mg x 60 kaps.	16	180
Diacomit® 500 mg x 60 kaps.	15	163
Diacomit® 250 mg x 60 sasz.	18	225
Diacomit® 500 mg x 60 sasz.	12	112
<b>Zużycie STP na pacjenta na rok</b>		<b>234 836,1 mg</b>
<b>Zużycie STP na dzień na pacjenta<sup>^</sup></b>		<b>642,9 mg</b>
<b>2014 rok</b>		
Diacomit® 250 mg x 60 kaps.	18	270
Diacomit® 500 mg x 60 kaps.	18	257
Diacomit® 250 mg x 60 sasz.	18	259
Diacomit® 500 mg x 60 sasz.	9	94
<b>Zużycie STP na pacjenta na rok</b>		<b>293 095,2 mg</b>

Opakowanie	Liczba pacjentów	Liczba opakowań
<b>Zużycie STP na dzień na pacjenta<sup>^</sup></b>		<b>802,5 mg</b>
<b>2015 rok</b>		
Diacomit® 250 mg x 60 kaps.	15	179
Diacomit® 500 mg x 60 kaps.	18	191
Diacomit® 250 mg x 60 sasz.	16	224
Diacomit® 500 mg x 60 sasz.	9	91
<b>Zużycie STP na pacjenta na rok</b>		<b>250 086,2 mg</b>
<b>Zużycie STP na dzień na pacjenta<sup>^</sup></b>		<b>684,7 mg</b>

<sup>^</sup> przyjęto, że rok jest równy 365,25 dni.

Średnia rzeczywista dzienna dawka styrypentolu w latach 2012-2015 w Polsce wynosiła od 477,9 mg do 802,5 mg w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie dzienne zużycie styrypentolu w oparciu o średnie dawkowanie styrypentolu (49,30 mg/kg m.c./doba) podawanego w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem z badania *STICLO Francja*.

Tabela 38. Zużycie styrypentolu oszacowane na podstawie dawkowania z badania *STICLO Francja*.

Populacja	Masa ciała	Dawkowanie STP	Dzienne zużycie
Dzieci (< 18 roku życia)	21 kg <sup>^</sup>	49,30 mg/kg m.c./doba	1035,3 mg
Dorośli (≥ 18 roku życia)	66,7 kg <sup>^^</sup>		3288,31 mg
<b>Średnie dzienne zużycie**</b>			<b>1 196,2 mg</b>

<sup>^</sup> masa ciała w populacji dzieci (< 18 roku życia) wynosi 21 kg (Rozdział 1.1.9.1);

<sup>^^</sup> masa ciała w populacji dorosłych (≥ 18 roku życia) wynosi 66,7 kg (Rozdział 1.1.9.1);

<sup>\*\*</sup> średnia ważona, wagę stanowi udział dzieci i dorosłych w populacji chorych z zespołem Dravet.

Średnie dzienne zużycie styrypentolu obliczone w oparciu o dawkowanie z badania *STICLO Francja* wynosi 1 196,2 mg. Wartość ta jest zdecydowanie wyższa niż rzeczywiste zużycie leku oszacowane na podstawie danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia. Należy zaznaczyć, że dane przedstawione w materiałach udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia nie odpowiadają pełnym rocznym osoboterapiom, a jedynie przedstawiają ilu pacjentów przyjmowało styrypentol w czasie roku. Z tego względu przyczyną niższego rzeczywistego zużycia leku mogą być przerwy w terapii spowodowane brakiem ciągłości w otrzymywaniu leku przez chorego. Jest to prawdopodobne, ponieważ sprowadzanie leku w ramach importu docelowego nie jest procesem natychmiastowym i procedura ta może

potrwać nawet do kilku tygodni. Minister rozpatruje wniosek w terminie nie dłuższym niż 30 dni od dnia wystąpienia o refundację, jednak czas oczekiwania na lek zależy od apteki zajmującej się jego sprowadzeniem.

W związku ze znacznymi różnicami w dziennym zużyciu styrypentolu oszacowanym na podstawie dawkowania przyjętego z badania klinicznego oraz rzeczywistym zużyciem leku oszacowanym na podstawie danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia w scenariuszu aktualnym, zastosowano korektę dotyczącą zużycia styrypentolu. Współczynnik, o który korygowano zużycie styrypentolu w scenariuszu aktualnym stanowi iloraz zużycia styrypentolu w przeliczeniu na pacjenta w 2015 roku ustalonego na podstawie danych z pisma Ministerstwa Zdrowia oraz dobowego zużycia styrypentolu oszacowanego w oparciu o dawkowanie z badania *STICLO Francja*.

*Tabela 39. Korekta zużycia styrypentolu w scenariuszu aktualnym.*

Rok	Zużycie STP/pacj./rok (MZ 2015)	Zużycie STP/pacj./dzień	Zużycie STP na dzień na pacjenta (STICLO Francja)	Rzeczywiste zużycie
2012 rok	174 569,0 mg	477,9 mg	1 196,2 mg	40,0%
2013 rok	234 836,1 mg	642,9 mg	1 196,2 mg	53,7%
2014 rok	293 095,2 mg	802,5 mg	1 196,2 mg	67,1%
2015 rok	250 086,2 mg	684,7 mg	1 196,2 mg	57,2%
2012-2015 rok	-	-	-	54,5%

W scenariuszu aktualnym zastosowano korektę zużycia styrypentolu równą 57,2% oszacowaną na podstawie najnowszych danych o zużyciu styrypentolu w 2015 roku, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant bez zastosowania korekty zużycia oraz wariant z korektą zużycia styrypentolu na poziomie średniego zużycia z lat 2012-2015 równą 54,5%.

W przypadku scenariusza nowego nie ma potrzeby stosowania korekty przy dawkowaniu styrypentolu, ponieważ lek ten będzie dostępny w ramach sprzedaży aptecznej co zdecydowanie ułatwi chorym dostęp do tej terapii i wyeliminuje przerwy w stosowaniu leku powodowane sprowadzeniem leku z zagranicy.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie zużycie leków przeciwpadaczkowych w wariantach podstawowym.

Tabela 40. Zużycie leków przeciwpadaczkowych – wariant podstawowy.

Substancja czynna	Średnia dzienna zużycie	
	Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
<b>VPA+ CLB + STP</b>		
STP	Scenariusz aktualny: 592,6 mg/doba Scenariusz nowy: 1 035,3 mg/doba	Scenariusz aktualny: 1 882,2 mg/doba Scenariusz nowy: 3 288,3 mg/doba
CLB	8,0 mg/doba	25,3 mg/doba
VPA	384,3 mg/doba	1 220,6 mg/doba
<b>VPA + CLB + TPM + STP</b>		
STP	Scenariusz aktualny: 664,7 mg/doba Scenariusz nowy: 1 161,3 mg/doba	Scenariusz aktualny: 2 111,2 mg/doba Scenariusz nowy: 3 688,5 mg/doba
TPM	69,3 mg/doba	220,1 mg/doba
CLB	8,4 mg/doba	26,7 mg/doba
VPA	285,6 mg/doba	907,1 mg/doba
<b>VPA + CLB + TPM</b>		
TPM	67,2 mg/doba	213,4 mg/doba
CLB	10,5 mg/doba	33,4 mg/doba
VPA	548,1 mg/doba	1 740,9 mg/doba
<b>VPA + CLB + LEV</b>		
LEV	2 016,0 mg/doba	2 016,0 mg/doba
CLB	10,5 mg/doba	33,4 mg/doba
VPA	548,1 mg/doba	1 740,9 mg/doba
<b>VPA + CLB + LTG/ PB/ PRE/ PHT/ CBZ</b>		
CLB	11,1 mg/doba	35,4 mg/doba
VPA	497,7 mg/doba	1 580,8 mg/doba
LTG	63,0 mg/doba	150,0 mg/doba
PB	130,0 mg/doba	130,0 mg/doba
PRE	42,0 mg/doba	32,5 mg/doba
PHT	115,5 mg/doba	350,0 mg/doba
CBZ	315,0 mg/doba	1 000,0 mg/doba

W Rozdziale 4.8 przedstawiono średnie zużycie leków przeciwpadaczkowych testowane w ramach analizy wrażliwości.



### 1.1.8.5 Podsumowanie kosztów leków

W celu oszacowania rocznych kosztów leków stosowanych w leczeniu padaczki w pierwszej kolejności należało ustalić codzienne zużycie leków (Rozdział 1.1.9.4) oraz wycenę jednostkową poszczególnych substancji czynnych (Rozdział 1.1.9.3). Iloczyn dobowego zużycia poszczególnych substancji czynnych oraz ich kosztu jednostkowego stanowi dzienny koszt leku. W związku z czym by otrzymać roczne koszty leków stosowanych w leczeniu przeciwpadaczkowym pomnożono codzienne koszty terapii przez średnią liczbę dni w roku tj. 365,25 dni. W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty leków stosowanych w czasie terapii przeciwpadaczkowej w analizie podstawowej, natomiast w Rozdziale 4.7 w analizie wrażliwości.

Tabela 41. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza podstawowa.

Subs. czynn.	Dzieci (< 18 roku życia) [zł/pacjent/rok]				Dorośli (≥ 18 roku życia) [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP		ScA, PPP+P		ScA, PPP		ScA, PPP+P	
<b>VPA + CLB + STP</b>								
STP	16 897,51		16 930,22		53 669,71		53 773,60	
VPA	181,54	181,54	247,51	247,51	576,59	576,59	786,13	786,13
CLB	0,00	0,00	321,46	321,46	0,00	0,00	1 021,01	1 021,01
<b>Razem</b>	<b>17 079,05</b>		<b>17 499,18</b>		<b>54 246,30</b>		<b>55 580,74</b>	
<b>VPA + CLB + TPM + STP</b>								
STP	18 954,00		18 990,69		60 201,52		60 318,06	
TPM	297,81	297,81	351,63	351,63	945,89	945,89	1 116,85	1 116,85
VPA	134,91	134,91	183,94	183,94	428,51	428,51	584,23	584,23
CLB	0,00	0,00	338,38	338,38	0,00	0,00	1 074,75	1 074,75
<b>Razem</b>	<b>19 386,72</b>		<b>19 864,64</b>		<b>61 575,92</b>		<b>63 093,88</b>	
<b>VPA + CLB + TPM</b>								
TPM	288,78		340,98		917,23		1 083,01	
VPA	258,91		353,00		822,35		1 121,20	
CLB	0,00		422,97		0,00		1 343,44	
<b>Razem</b>	<b>547,69</b>		<b>1 116,95</b>		<b>1 739,58</b>		<b>3 547,64</b>	
<b>VPA + CLB + LEV</b>								
LEV	1 127,35		1 350,32		1 127,35		1 350,32	

Subs. czynn.	Dzieci (< 18 roku życia) [zł/pacjent/rok]				Dorośli (≥ 18 roku życia) [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP		ScA, PPP+P		ScA, PPP		ScA, PPP+P	
VPA	258,91		353,00		822,35		1 121,20	
CLB	0,00		422,97		0,00		1 343,44	
<b>Razem</b>	<b>1 386,27</b>		<b>2 126,29</b>		<b>1 949,71</b>		<b>3 814,95</b>	
<b>VPA + CLB + LTG</b>								
LTG	193,61		272,96		460,98		649,90	
VPA	235,10		320,54		746,73		1 018,10	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>428,71</b>		<b>1 041,85</b>		<b>1 207,71</b>		<b>3 092,04</b>	
<b>VPA + CLB + PB</b>								
<b>PB</b>	149,97		260,10		149,97		260,10	
<b>VPA</b>	235,10		320,54		746,73		1 018,10	
<b>CLB</b>	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>385,07</b>		<b>1 028,99</b>		<b>896,70</b>		<b>2 702,25</b>	
<b>VPA + CLB + dieta ketogenna</b>								
Dieta ketogenna	0,00		0,00		0,00		0,00	
VPA	235,10		320,54		746,73		1 018,10	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>235,10</b>		<b>768,89</b>		<b>746,73</b>		<b>2 442,14</b>	
<b>VPA + CLB + sterydy (PRE)</b>								
<b>PRE</b>	682,04		1 297,48		527,77		1 004,00	
<b>VPA</b>	235,10		320,54		746,73		1 018,10	
<b>CLB</b>	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>917,15</b>		<b>2 066,37</b>		<b>1 274,51</b>		<b>3 446,15</b>	
<b>VPA + CLB + PHT</b>								
PHT	83,81		106,31		253,96		322,14	
VPA	235,10		320,54		746,73		1 018,10	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>318,91</b>		<b>875,20</b>		<b>1 000,69</b>		<b>2 764,28</b>	

Subs. czynn.	Dzieci (< 18 roku życia) [zł/pacjent/rok]				Dorośli (≥ 18 roku życia) [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP		ScA, PPP+P		ScA, PPP		ScA, PPP+P	
<b>VPA + CLB + CBZ</b>								
CBZ	105,90		147,69		336,18		468,87	
VPA	235,10		320,54		746,73		1 018,10	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>341,00</b>		<b>916,58</b>		<b>1 082,92</b>		<b>2 911,01</b>	

W Rozdziale 4.7 przedstawiono roczne koszty leków stosowanych w czasie terapii przeciwpadaczkowej testowane w ramach analizy wrażliwości.

#### 1.1.8.6 Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, wymagającym stałej opieki ambulatoryjnej, ale również w szczególnych sytuacjach hospitalizacji, a także interwencji pogotowienia ratunkowego (Majkowska-Zwolińska 2008). Roczne koszty leczenia zespołu Dravet oszacowano na podstawie prac opublikowanych w ramach badania przeprowadzonego w 19 ośrodkach w Polsce w 2006 r. przez Fundację Epileptologii oceniających koszty padaczki w Polsce w ciągu rocznej obserwacji. Prace te zostały zidentyfikowane w czasie szybkiego przeglądu opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki (Rozdział 4.10.). Dokładna charakterystyka wybranych publikacji przygotowanych w ramach badania Fundacji Epileptologii została przedstawiona w Rozdziale 4.10. Wybór źródła danych wynikał z następujących przesłanek:

- badanie przeprowadzone przez Fundację Epileptologii jest jedynym wiarygodnym źródłem danych odnoszących się do populacji chorych na padaczkę w Polsce;
- w zidentyfikowanych pracach wyodrębniono szczegółowe dane dotyczące częstości hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz przyjęć na SOR, co umożliwiło obliczenie kosztu rocznego w stanach zdrowotnych modelu (Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008).

Pewnym ograniczeniem wykorzystanego źródła jest brak wyszczególnionych danych ze względu na typ padaczki, w tym na zespół Dravet. Jednakże w świetle braku badań dotyczących zużycia zasobów w czasie leczenia zespołu Dravet w Polsce, wykorzystanie danych z odnalezionego badania dotyczącego chorych na padaczkę ogółem wydaje się jednak akceptowalne.

Na potrzeby niniejszej analizy założono że częstość hospitalizacji w populacji chorych na padaczkę w zależności od liczby napadów padaczkowych na rok z pracy *Majkowska-Zwolińska 2009*, będzie odpowiadała częstości hospitalizacji w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Dravet.

*Tabela 42. Częstość hospitalizacji w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2009).*

Populacja	Liczebność populacji	Liczba hospitalizacji	Częstość hospitalizacji na chorego*
Chorzy z napadami ogółem	478	148	0,3096
Chorzy z 1-6 napadów na rok	191	44	0,2304
Chorzy z > 6 napadów na rok	287	104	0,3624
Chorzy bez napadów	294	67	0,2279

\* z uwzględnieniem pobytu chorego na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM).

W przebiegu zespołu Dravet może występować stan padaczkowy (z ang. *status epilepticus*), w związku z którym rokowania pacjenta gwałtownie pogarszają się, co może skutkować przyjęciem go na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). Należy zaznaczyć, że w badaniu *Majkowska-Zwolińska 2009* ten rodzaj hospitalizacji został uwzględniony (Tabela 97), a co za tym idzie również koszty związane z wystąpieniem stanu padaczkowego zostały zawarte w oszacowaniu kosztów hospitalizacji w przebiegu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt.

Zauważalne jest, że w przebiegu zespołu Dravet napady występują częściej wśród chorych młodszych, a także ich nasilenie jest w tym okresie zwiększone (*APD Diacomit® 2015*). W związku z czym założono, że częstość hospitalizacji w populacji chorych, u których występuje powyżej 6 napadów na rok, będzie odpowiadała częstości napadów w populacji dzieci, natomiast częstość hospitalizacji oszacowana na podstawie populacji chorych, u których odnotowano od 1 do 6 napadów na rok będzie odpowiadała częstości hospitalizacji w populacji dorosłych. U części chorych w wyniku otrzymywanego leczenia obserwowany jest brak napadów padaczkowych (Rozdział 1.1.9.2.). W przypadku tych chorych częstość hospitalizacji przyjęto na poziomie częstości hospitalizacji oszacowanej w podgrupie chorych na padaczkę, u których w ciągu roku nie odnotowano napadów padaczkowych.

Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiącego załącznik do Zarządzenie Prezesa w sprawie określania warunków i zawierania umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 110/2015*). Obowiązująca w 2015 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych wynosi 52 zł.

Tabela 43. Koszt jednostkowy hospitalizacji (NFZ 110/2015).

Grupa	Nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa hospitalizacji	Wycena punktu	Wycena świadczenia
Choroby dzieci	Padaczka	5.51.01.0014023	60	52 zł	3 120,00 zł
Choroby układu nerwowego	Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni	5.51.01.0001067	77	52 zł	4 004,00 zł

Koszt pojedynczej hospitalizacji w populacji dzieci z zespołem Dravet wynosi 3 120,00 zł, natomiast w populacji dorosłych chorych jest na poziomie 4 004,00 zł.

Znając koszt pojedynczej hospitalizacji (Tabela 43) oraz częstości hospitalizacji w ciągu roku (Tabela 42) obliczono średni roczny koszt przypadający na jednego chorego z zespołem Dravet.

Tabela 44. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.

Populacja		Koszt pojedynczej hospitalizacji	Częstość hospitalizacji na chorego	Średni roczny koszt hospitalizacji na chorego
Chorzy, u których występują napady	Dzieci (< 18 roku życia)	3 120,00 zł	0,3624	1 130,59 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	4 004,00 zł	0,2304	922,39 zł
Chorzy wolni od napadów	Dzieci (< 18 roku życia)	3 120,00 zł	0,2279	711,02 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	4 004,00 zł	0,2279	912,48 zł

Przewlekły charakter zespołu Dravet, konieczność systematycznego uzyskania recepty na leki przeciwpadaczkowe oraz współwystępowanie innych chorób uzasadnia częste korzystanie z usług medycznych w warunkach ambulatoryjnych. Częstość wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych na zespół Dravet oszacowano na podstawie pracy *Majkowski 2009*. Założono, że w populacji chorych dzieci wizyty ambulatoryjne będą częstsze niż w populacji dorosłych, co może być spowodowane np. częstszymi oraz cięższymi napadami wśród młodszych chorych (*APD Diacomit® 2015*). Poza tym przy szacowaniu częstości wizyt ambulatoryjnych pominięto rodzaje specjalności lekarskich, które wydają się niespecyficzne dla zespołu Dravet tj. ginekologia i położnictwo, stomatologia, interna, chirurgia, ortopedia, okulistyka, kardiologia oraz ujęte w kategorii „inni specjaliści”. W populacji dzieci przyjęto, że wizyty ambulatoryjne będą obejmować lekarzy specjalności neurologii-epileptologii, medycyny rodzinnej oraz psychiatrii, natomiast w przypadku dorosłych wizyty ambulatoryjne zostały ograniczone do neurologa i psychiatry. Wybór tych rodzajów specjalności lekarskich podyktowany jest przebiegiem naturalnym zespołu Dravet (*APD Diacomit® 2015*). Na podstawie danych z polskiego badania nie było możliwe zróżnicowanie częstości wizyt u chorych, u których występują napady oraz u cho-

rych wolnych od napadów, w związku z tym założono, że liczba wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych z napadami i chorych wolnych od napadów będzie na tym samym poziomie.

Tabela 45. Częstość wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet (Majkowski 2009).

Populacja	Liczebność populacji	Liczba wizyt	Częstość wizyt ambulatoryjnych na chorego
Dzieci (< 18 roku życia)	772	5 435 <sup>^</sup>	7,04
Dorośli (≥ 18 roku życia)	772	4 381 <sup>^</sup>	5,67

<sup>^</sup> Liczby wizyt ambulatoryjnych: neurologia i epileptologia: 4 253; medycyna rodzinna: 1 054; psychiatria: 128 (Majkowski 2009).

Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem 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 (NFZ 109/2015).

Tabela 46. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej (NFZ 109/2015).

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt wizyty ambulatoryjnej
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	9,02 zł*	31,56 zł

\* wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie neurologii 8,93 zł oraz w zakresie neurologii dziecięcej 9,11 zł ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 4.11).

Iloczyn częstości wizyt ambulatoryjnych (Tabela 45) oraz koszt pojedynczej wizyty (Tabela 46) stanowi średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przypadający na jednego chorego z zespołem Dravet.

Tabela 47. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.

Populacja	Koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej	Częstość wizyt ambulatoryjnych na chorego	Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych na chorego
Dzieci (< 18 roku życia)	31,56 zł	7,04	222,17 zł
Dorośli (≥ 18 roku życia)	31,56 zł	5,67	179,09 zł

W przebiegu zespołu Dravet oprócz hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w nagłych przypadkach konieczne jest interwencja pogotowia ratunkowego bądź wizyta na izbie przyjęć. W pracy Majkowska Zwolińska 2008 w podgrupie 772 pacjentów z padaczką obserwowanych przez rok udzielono 210 interwencji na izbie przyjęć lub przez pogotowie ratunkowe. W wariacie podstawowym analizy założono, że dane te będą odzwierciedlać częstość przyjęć na Szpitalny Oddział Ratunkowy (SOR) w populacji chorych z zespołem Dravet. Na podstawie dostępnych polskich danych nie było możliwe zróżnicowanie częstości wizyt u chorych, u których występują napady oraz u chorych wolnych od napadów,

w związku z czym założono, że liczba przyjęć na SOR w populacji chorych z napadami i bez napadów będzie na tym samym poziomie.

Tabela 48. Częstość przyjęć na Szpitalny Oddział Ratunkowy w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2008).

Liczebność	Liczba interwencji (pogotowie ratunkowe, izba przyjęć)	Częstość interwencji na chorego
772	221	0,29

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 78/2015/DSM Prezesa NFZ z dnia 23 listopada 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne kalkulacje ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno-terapeutyczne. Jak wynika z powyższego zapisu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na SOR pacjenta, w związku z czym przyjęto następujące założenia:

- koszt przyjęcia na SOR dziecka ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji trwającej poniżej 2 dni w leczeniu padaczki u dzieci (NFZ 110/2015);
- koszt przyjęcia na SOR dorosłego ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (NFZ 110/2015).

Tabela 49. Wycena pojedynczego przyjęcia na SOR zgodnie z przyjętymi założeniami (NFZ 110/2015).

Grupa	Nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa hospitalizacji	Wycena punktowa	Wycena świadczenia
Choroby dzieci	Padaczka	5.51.01.0014023	12 <sup>^</sup>	52 zł	624,00 zł
Choroby układu nerwowego	Padaczka - diagnostyka i leczenie	5.51.01.0001066	16	52 zł	832,00 zł

<sup>^</sup> Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa.

Średni roczny koszt pobytu na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym w przeliczeniu na jednego chorego z zespołem Dravet jest równy iloczynowi częstości tego rodzaju interwencji (Tabela 48) oraz kosztu pojedynczego świadczenia (Tabela 49).

Tabela 50. Średni roczny koszt pobytu na SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.

Populacja	Koszt pojedynczego świadczenia	Częstość interwencji na chorego	Średni roczny koszt pobytu na SOR na chorego
Dzieci (< 18 roku życia)	624,00 zł	0,29	178,63 zł

Populacja	Koszt pojedynczego świadczenia	Częstość interwencji na chorego	Średni roczny koszt pobytu na SOR na chorego
Dorośli (≥ 18 roku życia)	832,00 zł	0,29	238,18 zł

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie rocznych kosztów związanych z leczeniem zespołu Dravet oszacowanych na podstawie danych z polskiego badania obserwacyjnego przeprowadzonego przez Fundację Epileptologii (*Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majakowska-Zwolińska 2008*).

*Tabela 51. Łączne roczne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR w przebiegu zespołu Dravet – analiza podstawowa.*

Składowa kosztu	Populacja z napadami		Populacja wolna od napadów	
	Dzieci (<18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)	Dzieci (<18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
Hospitalizacja	1 130,59 zł	922,39 zł	711,02 zł	912,48 zł
Wizyta ambulatoryjna	222,17 zł	179,09 zł	222,17 zł	179,09 zł
Szpitalny Oddział Ratunkowy	178,63 zł	238,18 zł	178,63 zł	238,18 zł
<b>Łącznie koszty nielekowe</b>	<b>1 531,40 zł</b>	<b>1 339,65 zł</b>	<b>1 111,82 zł</b>	<b>1 329,74 zł</b>

W rozdziale 1.1.9.2 przedstawiono udziały chorych z zespołem Dravet, u których przyjmowanie poszczególnych schematów leczenia skutkuje zaprzestaniem napadów padaczki. W związku z różnicami w skuteczności stosowanych terapii zróżnicowano koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR chorych wolnych od napadów oraz chorych, u których występują napady. W tym celu obliczono średnie ważone koszty nielekowe dla każdej rozważanej w ramach niniejszej analizy terapii (wagę stanowi udział chorych z zespołem Dravet, u których odnotowano brak napadów w czasie przyjmowania określonej terapii). Założono, że brak napadów w wyniku przyjmowania leczenia VPA + CLB + STP oraz VPA + CLB + STP + TPM wystąpi u 42,86% chorych (Rozdział 1.1.9.2). Jest to równoważne z tym, że u pozostałych chorych (57,14%) wystąpił przynajmniej jeden napad padaczkowy. Odsetek chorych bez napadów w czasie leczenia skojarzonego VPA + CLB + TPM oszacowany na podstawie badań *Coppola 2002* oraz *Nieto-Barrera 2000* wynosi 16,67%. W przypadku terapii VPA + CLB + LEV założono, że udział chorych bez napadów będzie taki sam jak dla terapii skojarzonej VPA + CLB + TPM. Natomiast dla pozostałych terapii zawierających skojarzenia VPA + CLB założono, że u wszystkich chorych wystąpił co najmniej jeden napad padaczkowy w ciągu roku. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.1.9.2.



W poniższej tabeli przedstawiono ważone średnie łączne koszty nielekowe leczenia chorych z zespołem Dravet.

*Tabela 52. Ważone średnie łączne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR chorych z zespołem Dravet, leczonych za pomocą poszczególnych schematów leczenia - analiza podstawowa.*

Schemat leczenia	Dzieci (<18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
VPA + CLB + STP / VPA + CLB + TPM + STP	1 351,58 zł	1 335,40 zł
VPA + CLB + TPM / VPA + CLB + LEV	1 461,47 zł	1 338,00 zł
VPA + CLB +dieta ketogenna/PHT/CBZ/PB/steryd/LTG	1 531,40 zł	1 339,65 zł

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowo wariant oszacowania kosztów nielekowych oparty na zużyciu zasobów zaczerpniętym z modelu kanadyjskim dostarczonego przez wnioskodawcę. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Rozdziale 4.12.

### 1.1.9 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego, zamieszczono poniżej.

*Tabela 53. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet.*

Parametr modelu	Wartość w modelu			
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy		
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 1.1.7.4)	2016 rok	Analiza podstawowa	w wieku < 18 r.ż.	■
			w wieku ≥ 18 r.ż.	■
		Wariant minimalny	w wieku < 18 r.ż.	■
			w wieku ≥ 18 r.ż.	■
		Wariant maksymalny	w wieku < 18 r.ż.	■
			w wieku ≥ 18 r.ż.	■
	2017 rok	Analiza podstawowa	w wieku < 18 r.ż.	■
			w wieku ≥ 18 r.ż.	■
		Wariant minimalny	w wieku < 18 r.ż.	■
			w wieku < 18 r.ż.	■
		Wariant maksymalny	w wieku < 18 r.ż.	■
			w wieku ≥ 18 r.ż.	■

Parametr modelu		Wartość w modelu	
		Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
2018 rok	Analiza podstawowa	w wieku < 18 r.ż.	■
		w wieku ≥ 18 r.ż.	■
	Wariant minimalny	w wieku < 18 r.ż.	■
		w wieku ≥ 18 r.ż.	■
	Wariant maksymalny	w wieku < 18 r.ż.	■
		w wieku ≥ 18 r.ż.	■
2019 rok	Analiza podstawowa	w wieku < 18 r.ż.	■
		w wieku ≥ 18 r.ż.	■
	Wariant minimalny	w wieku < 18 r.ż.	■
		w wieku ≥ 18 r.ż.	■
	Wariant maksymalny	w wieku < 18 r.ż.	■
		w wieku ≥ 18 r.ż.	■

Udziały terapii stosowanych w leczeniu zespołu Dravet w Polsce

Tabela 18

Masa ciała (Rozdział 1.1.9.1)	w wieku < 18 r.ż.	21kg		
	w wieku ≥ 18 r.ż.	66,7 kg		
Udziały chorych wolnych od napadów (Rozdział 1.1.9.2)	VPA + CLB + STP	42,86%		
	VPA + CLB + TPM + STP	42,86%		
	VPA + CLB + TPM	16,67%		
	VPA + CLB + LEV	16,67%		
	VPA + CLB+ LTG / PB / dieta ketogenna / PRE / PHT / CBZ	0%		
Cena jednostkowa (zł/mg) (Rozdział 1.1.9.3)	Diacomit® (styrypentol)	PPP	0,0781	■
		PPP+P	0,0782	■
	walproinian	PPP	0,0013	
		PPP+P	0,0018	
	topiramet	PPP	0,0118	
		PPP+P	0,0139	
	lewetyracetam	PPP	0,0015	

Parametr modelu	Wartość w modelu	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
prednizon	PPP+P	0,0018
	PPP	0,0445
fenobarbital	PPP+P	0,0846
	PPP	0,0032
fenytoina	PPP+P	0,0055
	PPP	0,0020
karbamazepina	PPP+P	0,0025
	PPP	0,0009
lamotrygina	PPP+P	0,0013
	PPP	0,0084
klobazam	PPP+P	0,0119
	PPP	0,0000 zł
	PPP+P	0,1103 zł

Korekta zużycia styrypentolu  
(Rozdział 1.1.9.4)

57,2%

100%

Średnie dzienne zużycie (Rozdział 1.1.9.4)	VPA+ CLB + STP	STP	w wieku < 18 r.ż.	592,6 mg/doba	1 035,3 mg/doba
			w wieku ≥ 18 r.ż.	1 882,2 mg/doba	3 288,3 mg/doba
		CLB	w wieku < 18 r.ż.	8,0 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	25,3 mg/doba	
		VPA	w wieku < 18 r.ż.	384,3 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	1 220,6 mg/doba	
	VPA + CLB + TPM + STP	STP	w wieku < 18 r.ż.	664,7 mg/doba	1 161,3 mg/doba
			w wieku ≥ 18 r.ż.	2 111,2 mg/doba	3 688,5 mg/doba
		TPM	w wieku < 18 r.ż.	69,3 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	220,1 mg/doba	
		CLB	w wieku < 18 r.ż.	8,4 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	26,7 mg/doba	
VPA	w wieku < 18 r.ż.	285,6 mg/doba			
	w wieku ≥ 18 r.ż.	907,1 mg/doba			

Parametr modelu		Wartość w modelu			
		Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy		
Pozostałe koszty leczenia (zł/rok) (Rozdział 1.1.9.6)	VPA + CLB + TPM/LEV	TPM	w wieku < 18 r.ż.	67,2 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	213,4 mg/doba	
		CLB	w wieku < 18 r.ż.	10,5 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	33,4 mg/doba	
		VPA	w wieku < 18 r.ż.	548,1 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	1 740,9 mg/doba	
		LEV	w wieku < 18 r.ż.	2 016,0 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	2 016,0 mg/doba	
		VPA + CLB + LTG/ PB/ PRE/ PHT/ CBZ	CLB	w wieku < 18 r.ż.	11,1 mg/doba
				w wieku ≥ 18 r.ż.	35,4 mg/doba
			VPA	w wieku < 18 r.ż.	497,7 mg/doba
				w wieku ≥ 18 r.ż.	1 580,8 mg/doba
	LTG		w wieku < 18 r.ż.	63,0 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	150,0 mg/doba	
	PB		w wieku < 18 r.ż.	130,0 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	130,0 mg/doba	
	PRE		w wieku < 18 r.ż.	42,0 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	32,5 mg/doba	
	PHT		w wieku < 18 r.ż.	115,5 mg/doba	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	350,0 mg/doba	
	populacja z napadami	Hospitalizacja	w wieku < 18 r.ż.	1 130,59 zł	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	922,39 zł	
		Wizyta ambulatoryjna	w wieku < 18 r.ż.	222,17 zł	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	179,09 zł	
Szpitalny Oddział Ratunkowy		w wieku < 18 r.ż.	178,63 zł		
		w wieku ≥ 18 r.ż.	238,18 zł		
populacja wolna od napadów		Hospitalizacja	w wieku < 18 r.ż.	711,02 zł	
			w wieku ≥ 18 r.ż.	912,48 zł	

Parametr modelu	Wartość w modelu		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Wizyta ambulatoryjna	w wieku < 18 r.ż.	222,17 zł	
	w wieku ≥ 18 r.ż.	179,09 zł	
	Szpitalny Oddział Ratunkowy	w wieku < 18 r.ż.	178,63 zł
		w wieku ≥ 18 r.ż.	238,18 zł
Wycena punktu (Rozdział 1.1.9)	Hospitalizacja	52,00 zł	
	Wizyta ambulatoryjna	9,02 zł	
Koszt jednostkowy hospitalizacji: 5.51.01.0014023 Padaczka (NFZ 110/2015)	w wieku < 18 r.ż.	3 120,00 zł	
Koszt jednostkowy hospitalizacji: 5.51.01.0001067 Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni (NFZ 110/2015)	w wieku ≥ 18 r.ż.	4 004,00 zł	
Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej: 5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 109/2015)		31,56 zł	
Koszt jednostkowy pobytu na SOR: 5.51.01.0014023 Padaczka - punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacji/ hospitalizacja planowa (założenie na podstawie NFZ 110/2015)	w wieku < 18 r.ż.	624,00 zł	
Koszt jednostkowy pobytu na SOR: 5.51.01.0001066 Padaczka - diagnostyka i leczenie (założenie na podstawie NFZ 110/2015)	w wieku ≥ 18 r.ż.	832,00 zł	

Szczegółowe omówienie parametrów i założeń modelu przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

### 1.1.10 Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku refundacji styrypentolu ze środków publicznych (scenariusz istniejący);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku finansowania ze środków publicznych w ramach sprzedaży aptecznej styrypentolu (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Diacomit®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Diacomit®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności populacji docelowej.

#### ***1.1.10.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych***

Oszacowanie 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, wykonano w oparciu o założenia i liczebności chorych w scenariuszu istniejącym w 2015 roku. W oszacowaniu uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie liczby zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji czynnych w okresie od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/2016). Cena jednostkowa produktu leczniczego Diacomit® została oszacowana na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia (Tabela 31) (MZ 2015). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki
<b>RAZEM, w tym:</b>	<b>1 739 049 zł</b>
Styrypentol	1 444 003 zł
Walproinian	35 808 zł
Klobazam	0 zł
Topiramát	19 075 zł
Lewatyracetam	29 580 zł
Inne leki	3 283 zł
Pozostałe koszty	207 300 zł

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2015 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 1,7 mln zł. Aktualnie produkt leczniczy Diacomit® sprowadzany jest do Polski na drodze importu docelowego, składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 1,44 mln zł.

Dodatkowo dane dotyczące kwot refundacji netto z lat 2012-2015 produktu Diacomit® sprowadzane-go do Polski w ramach importu docelowego przekazane przez Ministerstwo Zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit® (MZ 2015).

Rok	Produkt leczniczy	Szacunkowe minimalne kwoty refundacji netto	Szacunkowe maksymalne kwoty refundacji netto
2012 rok	Diacomit® 250 mg, kapsułki	76 522,50	85 329,00
	Diacomit® 500 mg, kapsułki	282 410,00	318 060,00
	Diacomit® 250 mg, saszetki	57 101,00	63 672,40
	Diacomit® 500 mg, saszetki	196 776,00	221 616,00
2013 rok	Diacomit® 250 mg, kapsułki	160 652,50	179 141,00
	Diacomit® 500 mg, kapsułki	296 986,00	334 476,00
	Diacomit® 250 mg, saszetki	201 375,00	224 550,00
	Diacomit® 500 mg, saszetki	204 647,00	230 480,60

Rok	Produkt leczniczy	Szacunkowe minimalne kwoty refundacji netto	Szacunkowe maksymalne kwoty refundacji netto
2014 rok	Diacomit® 250 mg, kapsułki	241 202,50	268 961,00
	Diacomit® 500 mg, kapsułki	468 254,00	527 364,00
	Diacomit® 250 mg, saszetki	231 805,00	258 482,00
	Diacomit® 500 mg, saszetki	171 268,00	192 888,00
2015 rok	Diacomit® 250 mg, kapsułki	160 348,20	178 801,68
	Diacomit® 500 mg, kapsułki	348 913,00	392 958,00
	Diacomit® 250 mg, saszetki	200 480,00	223 552,00
	Diacomit® 500 mg, saszetki	165 802,00	186 732,00

W 2015 roku koszty refundacji netto leku Diacomit® wynosiły od 875 542 zł do 982 043 zł.

### 1.1.10.2 Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy

#### 1.1.10.2.1 Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 420 000</b>	<b>1 736 800</b>	<b>+683 200</b>	<b>+39,3%</b>
<b>Diacomit</b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
VPA+CLB	■	■	■	■
Inne leki	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
<b>2017 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 892 300</b>	<b>1 734 400</b>	<b>+1 157 900</b>	<b>+66,8%</b>
<b>Diacomit</b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
VPA+CLB	■	■	■	■



Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Inne leki	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█
<b>2018 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 888 100</b>	<b>1 731 800</b>	<b>+1 156 300</b>	<b>+66,8%</b>
<u>Diacomit</u>	█	█	█	█
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	█	█	█	█
Inne leki	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█
<b>2019 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 883 600</b>	<b>1 729 200</b>	<b>+1 154 400</b>	<b>+66,8%</b>
<u>Diacomit</u>	█	█	█	█
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	█	█	█	█
Inne leki	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█

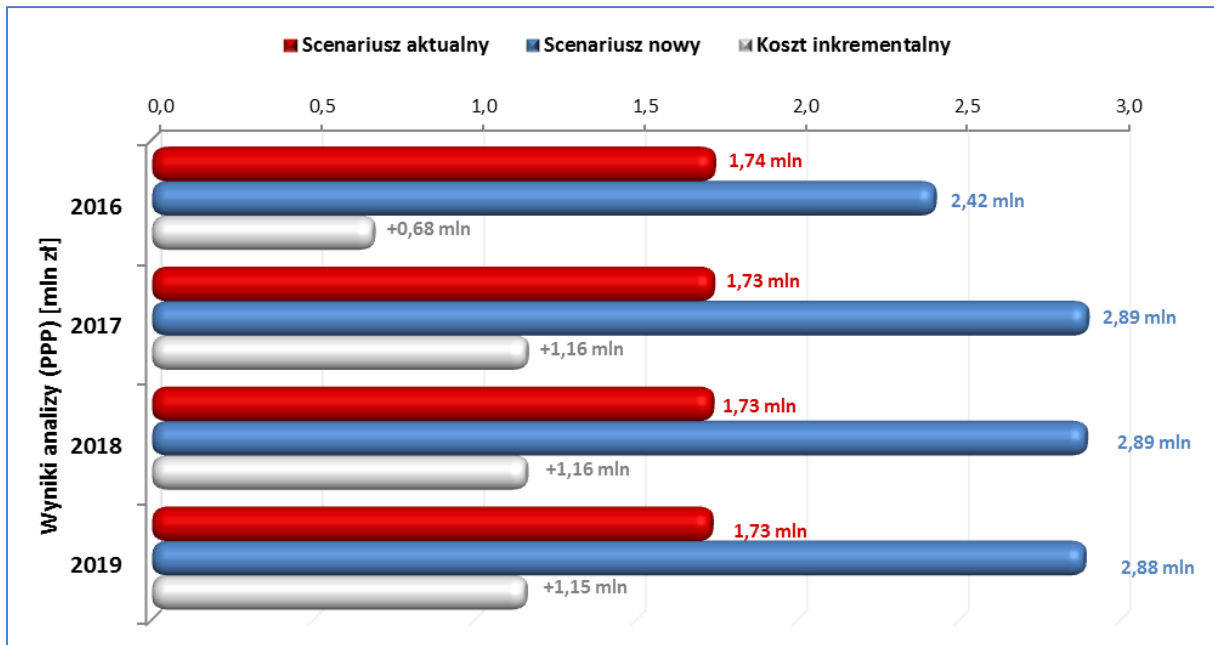
W wariacie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 2,42-2,88 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,74-1,73 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 0,68 mln zł, 1,16 mln zł, 1,16 mln zł i 1,15 mln zł w latach 2016-2019.

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2019, w wariantcie podstawowym analizy wynosi + 39,3-66,8% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### 1.1.10.2.2 Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

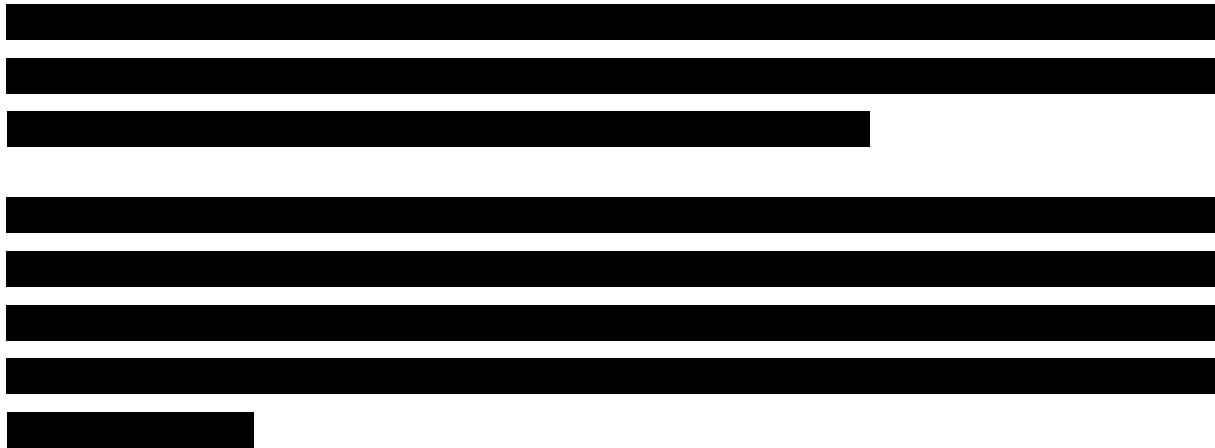
Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 508 800</b>	<b>1 828 500</b>	<b>+680 300</b>	<b>+37,2%</b>
<b>Diacomit</b>	█	█	█	█
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	█	█	█	█
Inne leki	█	█	█	█

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Pozostałe koszty				
<b>2017 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 976 000</b>	<b>1 825 900</b>	<b>+1 150 100</b>	<b>+63,0%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2018 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 971 700</b>	<b>1 823 300</b>	<b>+1 148 400</b>	<b>+63,0%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2019 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 967 100</b>	<b>1 820 500</b>	<b>+1 146 600</b>	<b>+63,0%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				

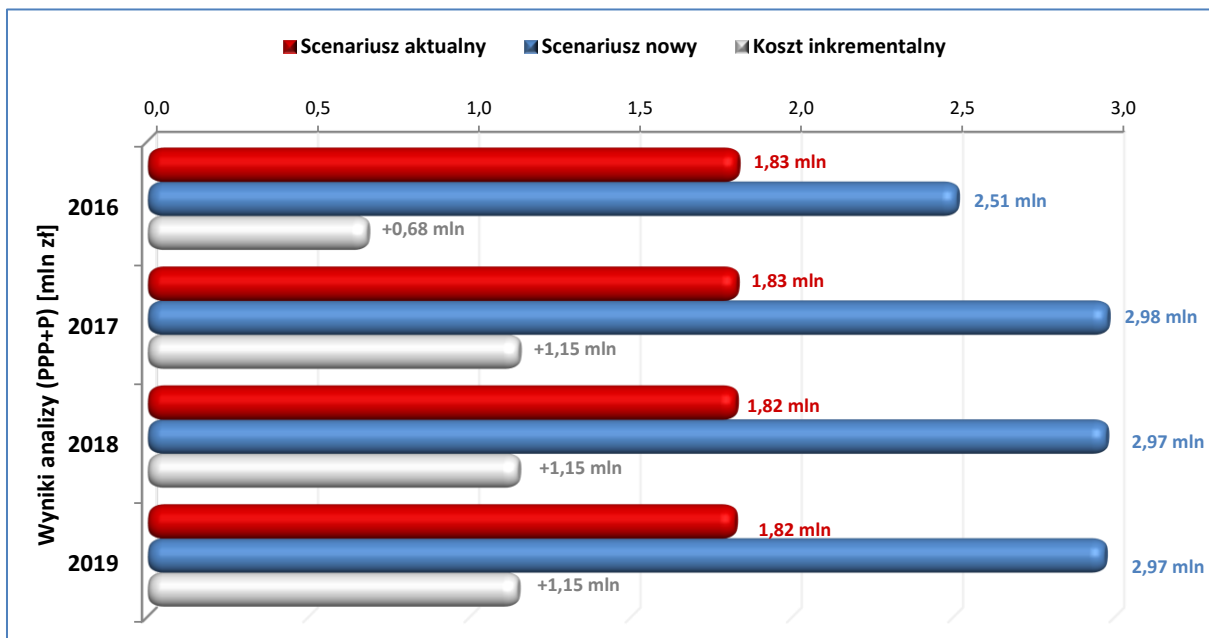
W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjenta w rozważanej populacji docelowej wynoszą 2,51-2,97 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,83-1,82 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 0,68 mln zł, 1,15 mln zł, 1,15 mln zł i 1,15 mln zł w latach 2016-2019.



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2019, w wariantcie podstawowym analizy wynosi + 37,2-63,0% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

### 1.1.10.3 Analiza wpływu na budżet – wariant minimalny

#### 1.1.10.3.1 Perspektywa płatnika publicznego

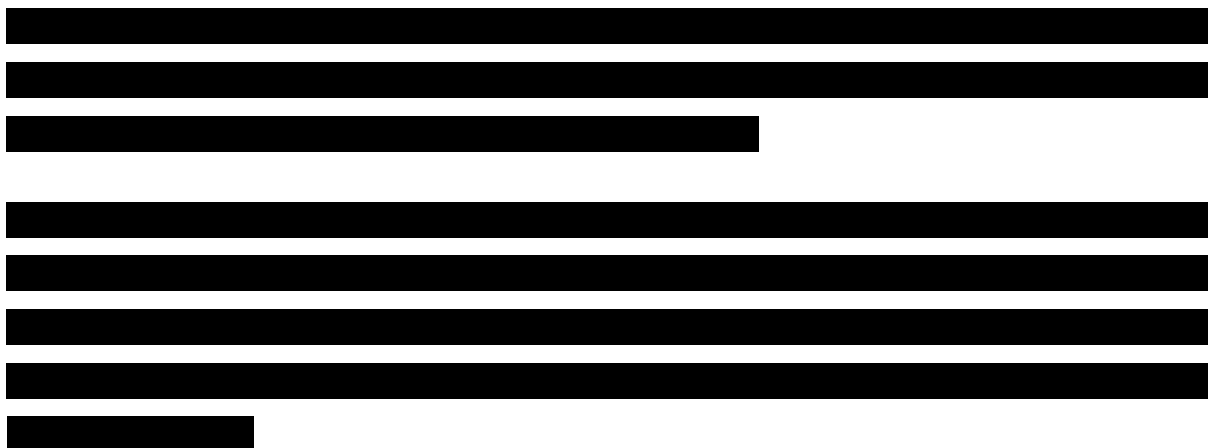
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>1 815 900</b>	<b>1 290 600</b>	<b>+525 300</b>	<b>+40,7%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2017 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 176 300</b>	<b>1 286 600</b>	<b>+889 700</b>	<b>+69,2%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2018 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 170 100</b>	<b>1 282 800</b>	<b>+887 300</b>	<b>+69,2%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2019 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 164 900</b>	<b>1 279 800</b>	<b>+885 100</b>	<b>+69,2%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				

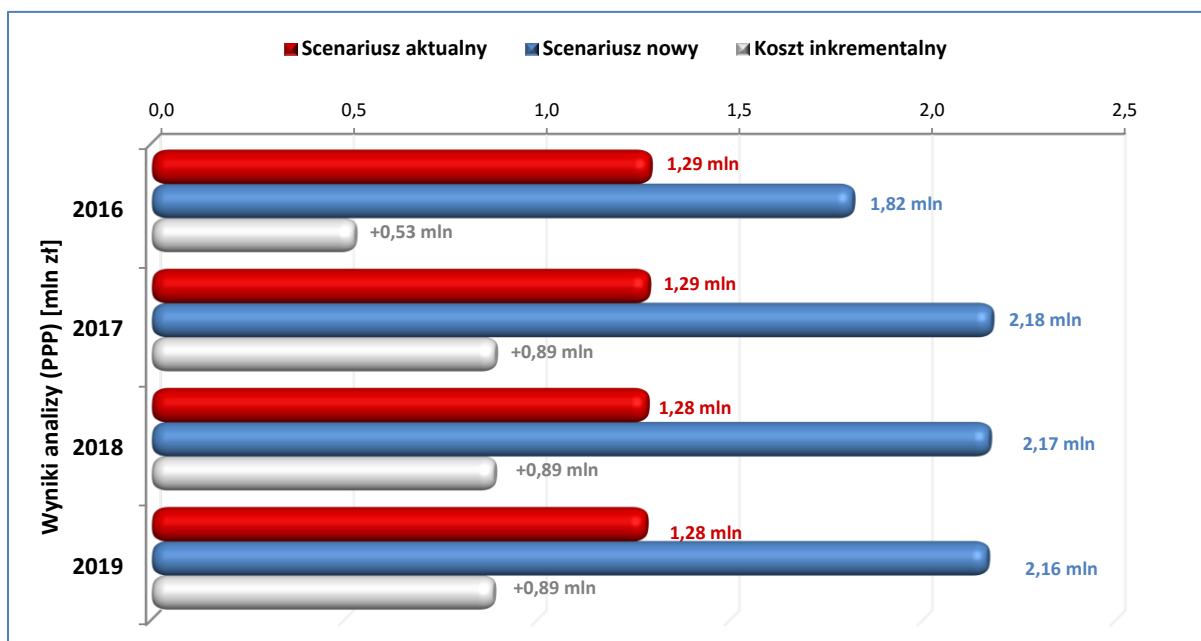
W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 1,82-2,16 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,29-1,28 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 0,53 mln zł, 0,89 mln zł, 0,89 mln zł i 0,89 mln zł w latach 2016-2019.



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP).



Zmiana wydatków płatnika publicznego w latach 2016-2019, w wariantcie minimalnym analizy wynosi + 40,7-69,2% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

## 1.1.10.3.2 Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

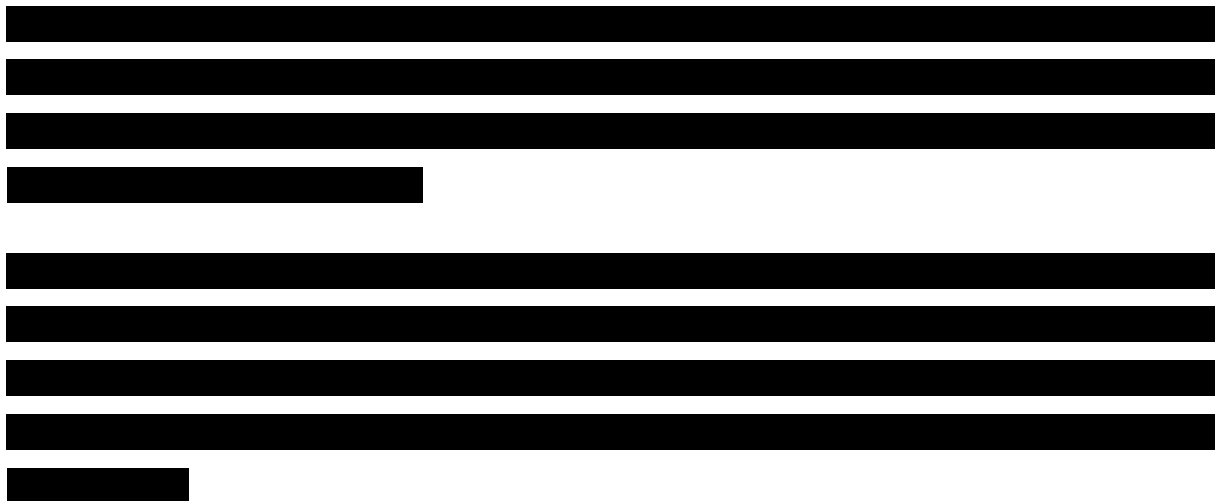
Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>1 883 000</b>	<b>1 359 500</b>	<b>+523 500</b>	<b>+38,5%</b>
<b>Diacomit</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne leki	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>2017 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 239 800</b>	<b>1 355 300</b>	<b>+884 500</b>	<b>+65,3%</b>
<b>Diacomit</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne leki	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>2018 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 233 400</b>	<b>1 351 400</b>	<b>+882 000</b>	<b>+65,3%</b>
<b>Diacomit</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne leki	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>2019 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>2 228 000</b>	<b>1 348 100</b>	<b>+879 900</b>	<b>+65,3%</b>
<b>Diacomit</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjenta w rozważanej populacji docelowej wynoszą 1,88-2,23 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,36-1,35 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

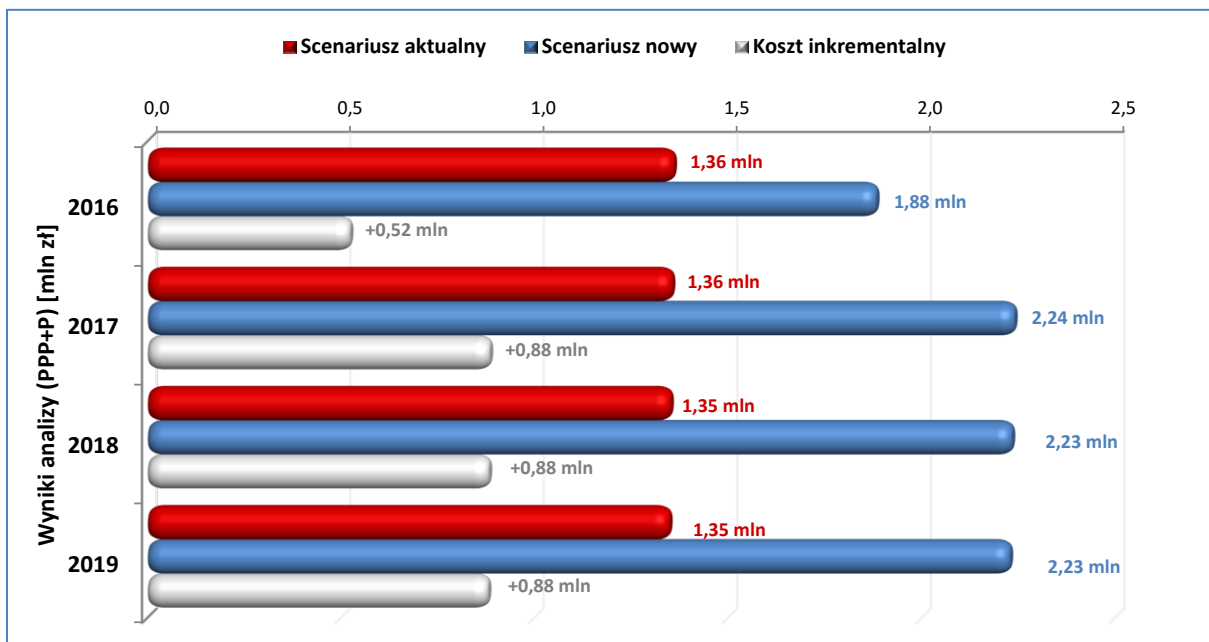
W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 0,52 mln zł, 0,88 mln zł, 0,88 mln zł i 0,88 mln zł w latach 2016-2019.



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2019, w wariantcie minimalnym analizy wynosi + 38,5-65,3% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### 1.1.10.4 Analiza wpływu na budżet – wariant maksymalny

##### 1.1.10.4.1 Perspektywa płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny(PPP).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>3 343 700</b>	<b>2 399 700</b>	<b>+944 000</b>	<b>+39,3%</b>
<b>Diacomit</b>	█	█	█	█
w tym RSS	█	█	█	█
VPA+CLB	█	█	█	█
Inne leki	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█
<b>2017 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>3 982 100</b>	<b>2 387 900</b>	<b>+1 594 200</b>	<b>+66,8%</b>

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2018 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>3 963 900</b>	<b>2 377 000</b>	<b>+1 586 900</b>	<b>+66,8%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2019 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>3 950 500</b>	<b>2 368 900</b>	<b>+1 581 600</b>	<b>+66,8%</b>
<b>Diacomit</b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				

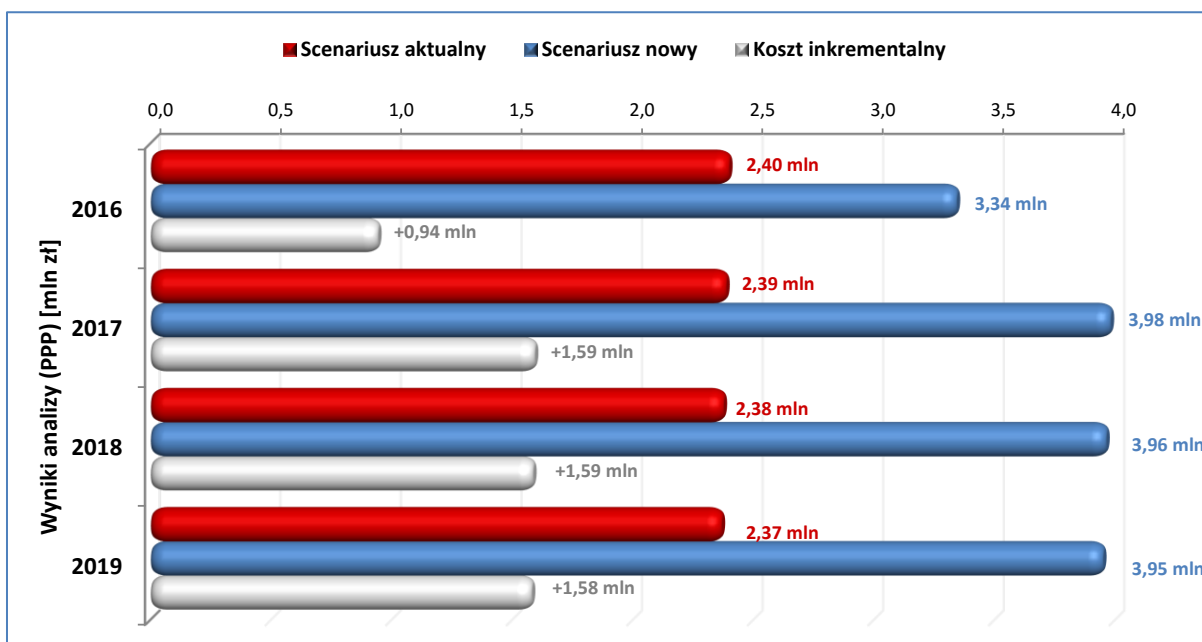
W wariancie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 3,34-3,95 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 2,40-2,37 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 0,94 mln zł, 1,59 mln zł, 1,59 mln zł i 1,58 mln zł w latach 2016-2019.

[Redacted text block]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2019, w wariantcie maksymalnym analizy wynosi + 39,3-66,8% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### 1.1.10.4.2 Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

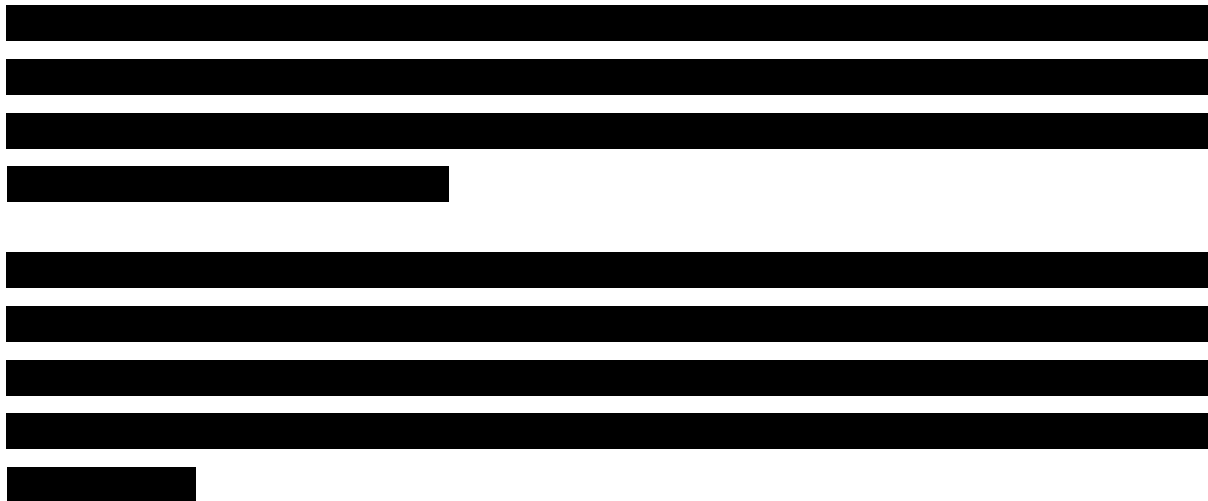
Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>3 466 300</b>	<b>2 526 400</b>	<b>+939 900</b>	<b>+37,2%</b>
<u>Diacomit</u>	████████	████████	████████	████████

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2017 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>4 097 400</b>	<b>2 513 900</b>	<b>+1 583 500</b>	<b>+63,0%</b>
<b><u>Diacomit</u></b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2018 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>4 078 700</b>	<b>2 502 400</b>	<b>+1 576 300</b>	<b>+63,0%</b>
<b><u>Diacomit</u></b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				
<b>2019 rok</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>4 064 900</b>	<b>2 494 000</b>	<b>+1 570 900</b>	<b>+63,0%</b>
<b><u>Diacomit</u></b>				
w tym RSS				
VPA+CLB				
Inne leki				
Pozostałe koszty				

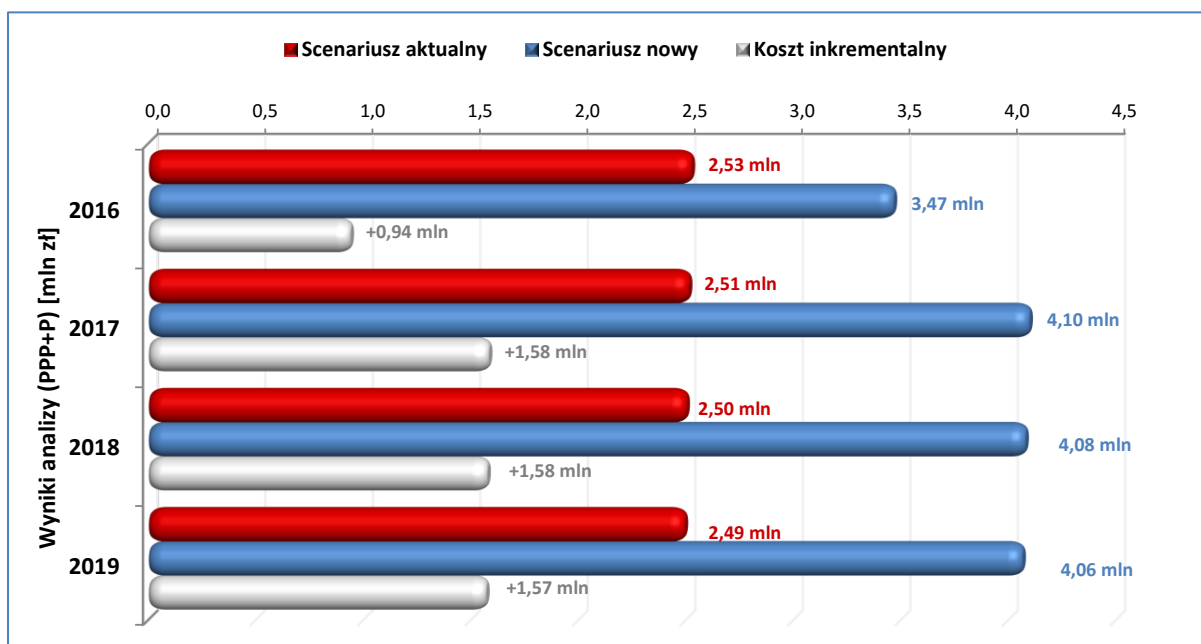
W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjenta w rozważanej populacji docelowej wynoszą 3,47-4,06 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 2,53-2,49 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 0,94 mln zł, 1,58 mln zł, 1,58 mln zł i 1,57 mln zł w latach 2016-2019.



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2019, w wariacie maksymalnym analizy wynosi + 37,2-63,0% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

### 1.1.10.5 Analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Zestawienie założeń analizy wrażliwości.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
Zużycie leków	Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych, a w przypadku braku danych z badań klinicznych zużycie leków oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych	Zużycie leków przeciwpadaczkowych oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych (Tabela 92)  Zużycie leków przeciwpadaczkowych przyjęte na poziomie definiowanej dawki dobowej (Tabela 92)
Cena produktu leczniczego Diacomit® w scenariuszu aktualnym	Koszt jednostkowy styrypentolu oszacowany na podstawie średniej ceny z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia: PPP: 0,0780 zł/mg PPP+P: 0,0782 zł/mg	Koszt jednostkowy styrypentolu oszacowany na podstawie minimalnych cen z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia: PPP: 0,0736 zł/mg PPP+P: 0,0738 zł/mg  Koszt jednostkowy styrypentolu oszacowany na podstawie maksymalnych cen z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia: PPP: 0,0825 zł/mg PPP+P: 0,0827 zł/mg  Koszt jednostkowy styrypentolu oszacowano na podstawie danych z UR NFZ 21/2015/III: PPP: 0,0664 zł/mg PPP+P: 0,0666 zł/mg
Ceny jednostkowe pozostałych produktów leczniczych	Oszacowane na podstawie NFZ 22/01/2016 (Rozdział 4.2))	Urządowa z MZ 23/12/2015 (Tabela 34)
Pozostałe koszty leczenia	Dane o zużyciu zasobów z polskiego badania przeprowadzonego przez Fundację Epileptologii (Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008)	Dane o zużyciu zasobów w modelu kanadyjskim (PeriPharm 2013) (Rozdział 4.12)
Korekta zużycia STP w scenariuszu aktualnym	Korektę zużycia styrypentolu oszacowana na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu w 2015 roku: 57,2% (Tabela 39)	Brak korekty: 100%  Korekta zużycia na poziomie średniego rzeczywistego zużycia styrypentolu z lat 2012-2015: 54,5% (Tabela 39)
Masa ciała chorych z zespołem Dravet	Masę ciała przyjęto w zależności od wieku chorego (Inoue 2014, GUS 2011, Estymator 2006): Dzieci: 21,0 kg Dorośli: 66,7 kg (Rozdział 1.1.9.1)	Dolna granica zakresu masy ciała: Dzieci: 18,0 kg Dorośli: 64,1 kg (Rozdział 1.1.9.1)  Górna granica zakresu masy ciała: Dzieci: 23,0 kg Dorośli: 69,3 kg (Rozdział 1.1.9.1)

Zmiana modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej, oddzielnie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

#### 1.1.10.5.1 Perspektywa płatnika publicznego

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości: PPP.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>Analiza podstawowa</b>				
2016	RAZEM	2 420 000	1 736 800	+683 200
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2017	RAZEM	2 892 300	1 734 400	+1 157 900
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2018	RAZEM	2 888 100	1 731 800	+1 156 300
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2019	RAZEM	2 883 600	1 729 200	+1 154 400
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b><u>Zużycie leków przeciwpadaczkowych oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych</u></b>				
2016	RAZEM	2 406 300	1 714 900	+691 400
2017	RAZEM	2 892 900	1 712 500	+1 180 400
2018	RAZEM	2 888 700	1 710 000	+1 178 700
2019	RAZEM	2 884 200	1 707 400	+1 176 800
<b><u>Zużycie leków przeciwpadaczkowych przyjęte na poziomie definiowanej dawki dobowej</u></b>				
2016	RAZEM	2 124 900	1 567 000	+557 900
2017	RAZEM	2 514 300	1 564 800	+949 500
2018	RAZEM	2 510 600	1 562 500	+948 100
2019	RAZEM	2 506 800	1 560 100	+946 700
<b><u>Koszt jednostkowy styrypentolu w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie minimalnych cen z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia</u></b>				
2016	RAZEM	2 420 000	1 654 900	+765 100
2017	RAZEM	2 892 300	1 652 600	+1 239 700
2018	RAZEM	2 888 100	1 650 200	+1 237 900
2019	RAZEM	2 883 600	1 647 700	+1 235 900
<b><u>Koszt jednostkowy styrypentolu w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie maksymalnych cen z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia</u></b>				



Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2016	RAZEM	2 420 000	1 818 700	+601 300
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 892 300	1 816 100	+1 076 200
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 888 100	1 813 500	+1 074 600
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 883 600	1 810 700	+1 072 900
	██████	██████	██████	██████
<b><u>Koszt jednostkowy styrypentolu w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie UR NFZ 21/2015/III</u></b>				
2016	RAZEM	2 420 000	1 521 400	+898 600
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 892 300	1 519 300	+1 373 000
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 888 100	1 517 100	+1 371 000
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 883 600	1 514 700	+1 368 900
	██████	██████	██████	██████
<b><u>Ceny jednostkowe pozostałych leków oszacowane na podstawie MZ 23/12/2015</u></b>				
2016	RAZEM	2 415 300	1 731 900	+683 400
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 887 800	1 729 400	+1 158 400
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 883 600	1 726 900	+1 156 700
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 879 100	1 724 300	+1 154 800
	██████	██████	██████	██████
<b><u>Dane o zużyciu zasobów zaczerpnięte z PeriPharm 2013</u></b>				
2016	RAZEM	2 478 000	1 808 300	+669 700
	██████	██████	██████	██████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2017	RAZEM	2 935 900	1 805 800	+1 130 100
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 931 600	1 803 200	+1 128 400
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 927 100	1 800 400	+1 126 700
	██████	██████	██████	██████
<b>Brak korekty zużycia STP w scenariuszu aktualnym</b>				
2016	RAZEM	2 420 000	2 814 200	-394 200
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 892 300	2 810 300	+82 000
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 888 100	2 806 200	+81 900
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 883 600	2 801 800	+81 800
	██████	██████	██████	██████
<b>Korekta zużycia STP w scenariuszu aktualnym na poziomie średniego rzeczywistego zużycia styrypentolu z lat 2012-2015</b>				
2016	RAZEM	2 420 000	1 668 000	+752 000
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 892 300	1 665 600	+1 226 700
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 888 100	1 663 200	+1 224 900
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 883 600	1 660 600	+1 223 000
	██████	██████	██████	██████
<b>Przyjęcie masy ciała na poziomie dolnej granicy zakresu masy ciała chorych</b>				
2016	RAZEM	2 151 300	1 553 100	+598 200
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 564 300	1 550 900	+1 013 400
	██████	██████	██████	██████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2018	RAZEM	2 560 500	1 548 700	+1 011 800
	████████	████████	████████	████████
2019	RAZEM	2 556 600	1 546 300	+1 010 300
	████████	████████	████████	████████
<b><u>Przyjęcie masy ciała na poziomie górnej granicy zakresu masy ciała chorych</u></b>				
2016	RAZEM	2 604 800	1 863 100	+741 700
	████████	████████	████████	████████
2017	RAZEM	3 117 800	1 860 500	+1 257 300
	████████	████████	████████	████████
2018	RAZEM	3 113 300	1 857 700	+1 255 600
	████████	████████	████████	████████
2019	RAZEM	3 108 500	1 854 900	+1 253 600
	████████	████████	████████	████████
<b><u>Rozkład wieku w populacji chorych z zespołem Dravet na oszacowany na podstawie badania ankietowego</u></b>				
2016	RAZEM	2 942 600	2 093 000	+849 600
	████████	████████	████████	████████
2017	RAZEM	3 530 900	2 090 100	+1 440 800
	████████	████████	████████	████████
2018	RAZEM	3 525 800	2 087 000	+1 438 800
	████████	████████	████████	████████
2019	RAZEM	3 520 300	2 083 800	+1 436 500
	████████	████████	████████	████████
<b><u>Najniższe udziały terapii ze STP w scenariuszu nowym, oszacowana na podstawie badania ankietowego</u></b>				
2016	RAZEM	2 114 100	1 736 800	+377 300
	████████	████████	████████	████████
2017	RAZEM	2 281 700	1 734 400	+547 300
	████████	████████	████████	████████
2018	RAZEM	2 278 400	1 731 800	+546 600
	████████	████████	████████	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2019	RAZEM	2 274 900	1 729 200	+545 700
	██████	██████	██████	██████
<b><u>Najwyższe udziały terapii ze STP w scenariuszu nowym, oszacowana na podstawie badania ankietowego</u></b>				
2016	RAZEM	2 798 200	1 736 800	+1 061 400
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	3 647 200	1 734 400	+1 912 800
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	3 641 800	1 731 800	+1 910 000
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	3 636 200	1 729 200	+1 907 000
	██████	██████	██████	██████

#### 1.1.10.5.2 Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów.

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: PPP + P.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b><u>Analiza podstawowa</u></b>				
2016	RAZEM	2 508 800	1 828 500	+680 300
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 976 000	1 825 900	+1 150 100
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 971 700	1 823 300	+1 148 400
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 967 100	1 820 500	+1 146 600
	██████	██████	██████	██████
<b><u>Zużycie leków przeciwpadaczkowych oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych</u></b>				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2016	RAZEM	2 518 800	1 829 900	+688 900
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	3 001 000	1 827 300	+1 173 700
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 996 600	1 824 600	+1 172 000
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 992 000	1 821 800	+1 170 200
	██████	██████	██████	██████
<b>Zużycie leków przeciwpadaczkowych przyjęte na poziomie definiowanej dawki dobowej</b>				
2016	RAZEM	2 301 000	1 744 500	+556 500
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 687 100	1 742 100	+945 000
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 683 200	1 739 500	+943 700
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 679 000	1 736 900	+942 100
	██████	██████	██████	██████
<b>Koszt jednostkowy styrypentolu w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie minimalnych cen z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia</b>				
2016	RAZEM	2 508 800	1 746 600	+762 200
	██████	██████	██████	██████
2017	RAZEM	2 976 000	1 744 200	+1 231 800
	██████	██████	██████	██████
2018	RAZEM	2 971 700	1 741 600	+1 230 100
	██████	██████	██████	██████
2019	RAZEM	2 967 100	1 739 000	+1 228 100
	██████	██████	██████	██████
<b>Koszt jednostkowy styrypentolu w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie maksymalnych cen z danych dostarczonych przez Ministerstwo Zdrowia</b>				
2016	RAZEM	2 508 800	1 910 400	+598 400

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2017	RAZEM	2 976 000	1 907 700	+1 068 300
2018	RAZEM	2 971 700	1 904 900	+1 066 800
2019	RAZEM	2 967 100	1 902 000	+1 065 100
<b><u>Koszt jednostkowy styrypentolu w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie UR NFZ 21/2015/III</u></b>				
2016	RAZEM	2 508 800	1 613 100	+895 700
2017	RAZEM	2 976 000	1 610 800	+1 365 200
2018	RAZEM	2 971 700	1 608 500	+1 363 200
2019	RAZEM	2 967 100	1 606 000	+1 361 100
<b><u>Ceny jednostkowe pozostałych leków oszacowane na podstawie MZ 23/12/2015</u></b>				
2016	RAZEM	2 504 100	1 823 700	+680 400
2017	RAZEM	2 971 600	1 821 100	+1 150 500
2018	RAZEM	2 967 300	1 818 500	+1 148 800
2019	RAZEM	2 962 700	1 815 700	+1 147 000
<b><u>Dane o zużycie zasobów zaczerpnięte z PeriPharm 2013</u></b>				
2016	RAZEM	2 566 700	1 900 000	+666 700
2017	RAZEM	3 019 600	1 897 400	+1 122 200

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2018	RAZEM	3 015 200	1 894 600	+1 120 600
2019	RAZEM	3 010 500	1 891 700	+1 118 800
<b><u>Brak korekty zużycia STP w scenariuszu aktualnym</u></b>				
2016	RAZEM	2 508 800	2 908 000	-399 200
2017	RAZEM	2 976 000	2 903 900	+72 100
2018	RAZEM	2 971 700	2 899 700	+72 000
2019	RAZEM	2 967 100	2 895 200	+71 900
<b><u>Korekta zużycia STP w scenariuszu aktualnym na poziomie średniego rzeczywistego zużycia styrypentolu z lat 2012-2015</u></b>				
2016	RAZEM	2 508 800	1 759 500	+749 300
2017	RAZEM	2 976 000	1 757 000	+1 219 000
2018	RAZEM	2 971 700	1 754 500	+1 217 200
2019	RAZEM	2 967 100	1 751 800	+1 215 300
<b><u>Przyjęcie masy ciała na poziomie dolnej granicy zakresu masy ciała chorych</u></b>				
2016	RAZEM	2 229 700	1 634 300	+595 400
2017	RAZEM	2 638 100	1 632 000	+1 006 100
2018	RAZEM	2 634 200	1 629 600	+1 004 600

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2019	RAZEM	2 630 100	1 627 100	+1 003 000
<b><u>Przyjęcie masy ciała na poziomie górnej granicy zakresu masy ciała chorych</u></b>				
2016	RAZEM	2 700 700	1 962 000	+738 700
2017	RAZEM	3 208 400	1 959 200	+1 249 200
2018	RAZEM	3 203 700	1 956 400	+1 247 300
2019	RAZEM	3 198 800	1 953 400	+1 245 400
<b><u>Rozkład wieku w populacji chorych z zespołem Dravet na oszacowany na podstawie badania ankietowego</u></b>				
2016	RAZEM	3 051 200	2 204 700	+846 500
2017	RAZEM	3 633 800	2 201 600	+1 432 200
2018	RAZEM	3 628 500	2 198 400	+1 430 100
2019	RAZEM	3 622 900	2 195 000	+1 427 900
<b><u>Najniższe udziały terapii ze STP w scenariuszu nowym, oszacowana na podstawie badania ankietowego</u></b>				
2016	RAZEM	2 205 700	1 828 500	+377 200
2017	RAZEM	2 371 100	1 825 900	+545 200
2018	RAZEM	2 367 600	1 823 300	+544 300
2019	RAZEM	2 364 000	1 820 500	+543 500



Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b><u>Najwyższe udziały terapii ze STP w scenariuszu nowym, oszacowana na podstawie badania ankietowego</u></b>				
2016	RAZEM	2 884 500	1 828 500	+1 056 000
2017	RAZEM	3 725 900	1 825 900	+1 900 000
2018	RAZEM	3 720 400	1 823 300	+1 897 100
2019	RAZEM	3 714 700	1 820 500	+1 894 200

## 1.2 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku 4.13.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian wyników analizy wpływu na budżet płatnika. W każdym wariacie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów masy ciała chorych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) zużytych zasobów;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów liczebności populacji docelowej prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) wydatków.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.1.11.5.

### 1.3 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Umieszczenie preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” nie będzie skutkowało dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

### 1.4 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, dostęp do tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych wprowadzenie stałej dostępności leku Diacomit® w aptekach umożliwi wcześniejsze włączenie skutecznej terapii zgodnie ze wskazaniem i poprawi rokowania chorych (APD Diacomit® 2015). Poza tym stosowanie styrypentolu generuje dodatkowe korzyści zdrowotne w stosunku do aktualnie dostępnych w ramach sprzedaży aptecznej produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu zespołu Dravet. Decyzja dotycząca finansowania preparatu Diacomit® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 65).

Tabela 65. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Diacomit

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Tak
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązują-	Nie

Kryterium	Ocena
cymi regulacjami prawnymi,	
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzebę czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 1.5 Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol) stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet). Europejska Agencja Leków przyznała produktowi Diacomit® status leku sierocego, gdyż zespół Dravet jest chorobą rzadką, występującą z częstością nie większą, niż u 5 na 10 000 osób w ogólnej populacji krajów Unii Europejskiej.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w zespole Dravet podstawowe leczenie polega na zastosowaniu samego walproinianu, a w przypadku nieskuteczności dołączenie nier refundowanego klobazamu. Jeśli mimo stosowania obu leków choroba nadal nie jest kontrolowana, m.in. polskie wytyczne zalecają dołączenie trzeciego leku – styrypentolu (*PTND 2013*). Jednakże w polskich warunkach, lek ten obecnie jest dostępny jedynie na drodze importu docelowego i tylko dla chorych, którzy rozpoczęli terapię przed końcem 2013 roku. Nowo diagnozowani chorzy, zwykle we wczesnym wieku dziecięcym, kontynuują rozpoczęte nieskuteczne leczenie walproinianem i klobazamem lub mają dołączone inne, mniej skuteczne leki przeciwpadaczkowe. W opinii ekspertów klinicznych styrypentol należy traktować jako terapię ostatniej szansy, tzn. jeżeli ten lek w omawianym schemacie okaże się nieskuteczny, to prawdopodobieństwo skuteczności innych metod leczenia farmakologicznego jest niewielkie, nawet w sytuacji stosowania terapii wielolekowej (> 3 leków jednocześnie). Należy podkreślić że niekontrolowana ciężka miokloniczna padaczka niemowląt może skutkować wystąpieniem nieodwracalnych konsekwencji dla zdrowia pacjenta, w tym rozwoju opóźnienia umysłowego (*Hattori 2008, Genton 2011*). Powtarzające się i długotrwałe napady padaczkowe mogą prowadzić do stanu padaczkowego bezpośrednio zagrażając życiu chorego.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Diacomit® w ramach sprzedaży aptecznej w populacji pacjentów z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem spowoduje umiarkowany (poniżej 1,5 mln zł rocznie) wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych czterech lat od zakładanego umieszczenia leku Diacomit® w wykazie leków refundowanych dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Ze względu na niewielką chorobowość na SMEI prognozowane roczne wydatki utrzymują się na stabilnym poziomie.

Należy podkreślić, że obecnie możliwości leczenia SMEI są ograniczone z powodu skomplikowanej procedury sprowadzania leku Diacomit® z zagranicy na drodze importu docelowego, a dostępne farmakoterapie nie wpływają istotnie na poprawę stanu i jakości życia chorych. Poza tym nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wpisanie produktu leczniczego Diacomit® na wykaz leków refundowanych nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

# **Analiza racjonalizacyjna**

Rozdział

**II**

## 2.1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu Diacomit® (strypentol) w populacji chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

## 2.2 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Diacomit® będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

## 2.3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z wydaniem decyzji o umieszczeniu preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” w porównaniu z sytuacją w której produkt leczniczy Diacomit® (strypentol) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych, jest natomiast dostępny w Polsce na drodze importu docelowego i stosowany w praktyce klinicznej.

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej w horyzoncie pierwszych dwóch okresów rozliczeniowych refundacji, przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 66. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).

Okres rozliczeniowy	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego [zł]
Pierwszy okres rozliczeniowy refundacji	1 841 100 zł
Drugi okres rozliczeniowy refundacji	2 310 700 zł

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi kolejno 1,84 mln zł i 2,31 mln zł w pierwszych dwóch okresach rozliczeniowych refundacji i jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Diacomit® nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

## 2.4 Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (Enbrel®).

Produkt leczniczy Enbrel® (etanercept) jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 23/12/2015) i obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty etanerceptu są objęte oddzielnymi grupami limitowymi (MZ 23/12/2015).

Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Enbrel® w Europie w 2014 roku (IMS 2014, Mullard 2012), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W listopadzie 2015 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie zezwolenia na dopuszczenia do obrotu pierwszego leku biopodobnego zawierającego etanercept (produkt leczniczy Benepali®, Biogen; EMA 2015). W związku z powyższym w analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów etanerceptu od początku 2017 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej,

w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacja miała miejsce w 2013 roku (MZ 26/08/2013), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva®), którego cena była niższa o 25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos®), limit finansowania dla leku referencyjnego został obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (MZ 26/08/2013). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktów Enbrel®.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Enbrel® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leków referencyjnych etanerceptu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

*Tabela 67. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających etanercept w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).*

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	L. zrefund. opak. I-X.2015*	L. zrefund. mg I-X.2015*	L. zrefund. opak. w 2015^	L. zrefund. mg w 2015*	Koszt płatnika w 2015 [zł]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	3 996,00	4 195,80	15 180,76	3 036 151,00	18 216,91	3 643 381,20	76 434 494
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 996,00	4 195,80	531,90	106 380,00	638,28	127 656,00	2 678 095
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 998,00	2 097,90	1 992,63	199 263,00	2 391,16	239 115,60	5 016 406
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	799,20	839,16	1 992,63	79 705,20	2 391,16	95 646,24	2 006 562
Suma						4 105 799,04	86 135 558
<b>Ważony koszt jednostkowy</b>						<b>20,98 zł/mg</b>	

\* na podstawie: NFZ 22/01/2016.

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg) wynosi 20,98 zł/mg.

*Tabela 68. Limit finansowania w przypadku wprowadzenia refundacji odpowiedników leku Enbrel.*

Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Wysokość limitu finansowania [zł]	Roczna l. zrefund. opak.^	Roczna l. zrefund. mg*	Roczne koszty płatnika [zł]*
--	-----------------------------------	---------------------------	------------------------	------------------------------

Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Wysokość limitu finansowania [zł]	Roczna l. zrefund. opak.^	Roczna l. zrefund. mg*	Roczne koszty płatnika [zł]*
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	3 146,85	18 216,91	3 643 381,20	57 325 871 zł
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 146,85	638,28	127 656,00	2 008 571 zł
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 573,43	2 391,16	239 115,60	3 762 305 zł
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	629,37	2 391,16	95 646,24	1 504 922 zł
Suma			4 105 799,04	64 601 669 zł
Ważony koszt jednostkowy			<b>15,73 zł/mg</b>	

\* = 4 195,80 × 75%; = 2 097,90 × 75%; 839,16 × 75;

^ na podstawie: NFZ 22/01/2016.

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Enbrel® limit finansowania wyniesie zatem maksymalnie 15,73 zł/mg.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 69. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Enbrel®.

Scenariusz	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Koszt jednostki leku [zł]	łącznie wydatki płatnika [zł]
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego - Enbrel)	4 105 799	20,98	86 135 558
Stan po wprowadzeniu nowych odpowiedników dla leku referencyjnego	4 105 799	15,73	64 601 669
<b>Uwolnione środki</b>			<b>21 533 890 zł</b>

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Enbrel® wynosi **21,53 mln zł** rocznie w latach 2017-2019.

## 2.5 Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów Diacomit® oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Bilans wydatków płatnika.

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
1. okres rozliczeniowy refundacji	1 841 100	-21 533 890	-19 692 790
2. okres rozliczeniowy refundacji	2 310 700	-43 067 779	-40 757 079

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o umieszczeniu preparatu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” o -19,69 mln zł w pierwszym okresie rozliczeniowym refundacji oraz o -40,76 mln zł w drugim okresie rozliczeniowym refundacji.

### 3. Piśmiennictwo

[REDACTED]

[REDACTED]

**Ali 2014**

Ali MAS, Elliott RA, Tata LJ. The direct medical costs of epilepsy in children and young people: A population-based study of health resource utilisation. *Epilepsy Res* 2014; 108(3):576-586

**AOTM 15/2013**

Protokół nr 15/2013 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 maja 2013 roku w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**AOTMiT 2010**

Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

**Bayat 2015**

Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):e36-9.

**Beghi 2004**

Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F. Direct Cost of Medical Management of Epilepsy among Adults in Italy: A Prospective Cost-of-Illness Study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45(2):171-178

**Biocodex 2012  
(badania STICLO  
Francja, STICLO  
Włochy)**

Biocodex. Diacomit® product monograph. Date of preparatrion: 19 december 2012. Dostępne online pod adresem: [http://www.diacomit.eu/docs/SmPC/Monograph\\_Canada\\_French\\_And\\_English.pdf](http://www.diacomit.eu/docs/SmPC/Monograph_Canada_French_And_English.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10 grudnia 2015 r.

**Bolin 2012**

Bolin K, Lundgren A, Berggren F, Kallén K. Epilepsy in Sweden: Health care costs and loss of productivity-A register-based approach. *Eur J Health Econ* 2012; 13(6):819-826

**Bolin 2014**

Bolin K, Berggren F, Landtblom A-M. Regional variation in prevalence and healthcare utilization due to epilepsy in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2014

**Bolin 2015**

Bolin K, Berggren F, Landtblom A-M. Prevalence and cost of epilepsy in Sweden--a register-based approach. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(1):37-44

**Brunklaus 2012**

Brunklaus A., Ellis R., Reavey E., Forbes GH., Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 135; 2329–2336, 2012.

**CADTH 2015  
(badania STICLO  
Francja, STICLO  
Włochy)**

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit) (capsule and powder for suspension, 250 mg and 500 mg). Dostępne on-line pod adresem: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360\\_diacomit\\_cl\\_report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 r.

- Chiron 2000 (badanie STICLO Francja)** Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000; 356(9242):1638-1642
- ChPL Depakine Chrono** Charakterystyka produktu leczniczego Depakine Chrono.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Depakine\\_Chrono\\_300\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Depakine_Chrono_300_500.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Diacomit** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit® z dnia 6sierpnia 2014 roku.  
Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Encorton** Charakterystyka produktu leczniczego Encorton.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Lamilept 100 mg** Charakterystyka produktu leczniczego Lamilept 100 mg.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Lamilept\\_tabl\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Lamilept_tabl_100mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Luminalum UNIA** Charakterystyka produktu leczniczego Luminalum UNIA 100 mg.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/LuminalumUNnia\\_tabl\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/LuminalumUNnia_tabl_100mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Phenytoinum WZF** Charakterystyka produktu leczniczego Phenytoinum WZF.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/PhenytoinumWZF\\_tabl\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/PhenytoinumWZF_tabl_100mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Tegretol CR** Charakterystyka produktu leczniczego Tegretol CR.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/TegretolCR200\\_tablozmoduwaln\\_200mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/TegretolCR200_tablozmoduwaln_200mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- ChPL Topiramát Bluefish** Charakterystyka produktu leczniczego Topiramát Bluefish.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Topiramát\\_Bluefish\\_50\\_SPC.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Topiramát_Bluefish_50_SPC.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- Coppola 2002** Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spana, M, Tortorella G, Veggiotti P, Viri M, Pascotto A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res.* 2002;49(1):45-48
- CRD 2015** Common Drug Review. Clinical Review Report. April 2015.  
Dostęp on-line: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360\\_diacomit\\_cl\\_report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 6 październik 2015 rok.
- De Zélivourt 2000** De Zélivourt M, Buteau L, Fagnani F, Jallon P. The contributing factors to medical cost of epilepsy: An estimation based on a French prospective cohort study of patients with newly diagnosed epileptic seizures (the CAROLE study). *Seizure* 2000; 9(2):88-95

- Dravet 2015** Stowarzyszenie na rzecz osób z ciężką padaczką lekooporną DRAVET.PL 2015. Zespół Dravet.  
Dostęp on-line: <http://www.Dravet2015/index.php/zespol-dravet/>  
Data ostatniego dostępu: 29 wrzesień 2015 rok.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 November 2015.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002432.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002432.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- Estymator 2006** Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków, ankietę z udziałem ankieterów wywiady bezpośrednie. Badania przeprowadziła firma Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80 lat.  
Dostęp on-line:  
[http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- Genton 2011** Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*. 2011; 52(2): 44-49.
- Guerrini 2001** Guerrini R, Battini R, Ferrari AR, Veggiotti P, Besana D, Gobbi G, Pezzani M, Berta E, Tetto A, Beghi E, Monticelli ML, Tediosi F, Garattini L, Russo S, Rasmini P, Amadi A, Quarti P, Fabrizzi R. The costs of childhood epilepsy in Italy: Comparative findings from three health care settings. *Epilepsia* 2001; 42(5):641-646
- GUS 2011** Główny Urząd Statystyczny Departament badań społecznych. Stan zdrowia ludności w 2009 roku. Warszawa 2011
- GUS 2015** Baza Demograficzna Głównego Urzędu Statystycznego. Platforma Analityczna SWAiD.  
Dostęp on-line:  
<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- GUS 2015a** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych  
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- HAS 2007**  
**(badania STICLO**  
**Francja, STICLO**  
**Włochy)** Haute Autorité De Santé, Transparency Committee. Diacomit®. 6 czerwiec 2007 r. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/diacomit\\_ct\\_4347.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/diacomit_ct_4347.pdf). Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 r.
- Hattori 2008** Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, Ohtsuka Y, Ohmori I. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*. 2008 ; 49(4): 626-633.

- Heaney 2000** Heaney DC, Shorvon SD, Sander JWAS, Boon P, Komarek V, Marusic P, Dravet C, Perucca E, Majkowski J, Lima JL, Arroyo S, Tomson T, Ried S, Van Donselaar C, Eskazan E, Peeters P, Carita P, Tjong-a-Hung I, Myon E, Taieb C. Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 European countries. *Epilepsia* 2000; 41(SUPPL. 5):S37-S44
- Hurst 1990** Hurst, D. L. Epidemiology of Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *Epilepsia*, 31: 397–400; 1990.
- ILAE 2015** Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015; 56(8): 1185-1197.
- IMS 2014** IMS Institute for health informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. October 2014
- Inoue 2014 (badanie STP-1)** Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, Baba H, Ishitsu T, Nishizato C, Osawa M, Suzuki Y, Takeuchi Y, Osaka H, Maegaki Y, Kubota M, Fujiwara T, Ogino T. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: Additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108(4):725-731
- Inoue 2015 (badanie STP-1)** Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, Baba H, Ishitsu T, Nishizato C, Osawa M, Suzuki Y, Takeuchi Y, Osaka H, Maegaki Y, Kubota M, Fujiwara T, Ogino T. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res* 2015; 113:90-97
- Jacoby 1998** Jacoby A, Buck D, Baker G, McNamee P, Graham-Jones S, Chadwick D. Uptake and costs of care for epilepsy: Findings from a U.K. Regional study. *Epilepsia* 1998; 39(7):776-786
- Kröll-Seger 2006** Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37(6):325-329
- Majkowska-Zwolińska 2008** Majkowska-Zwolińska B, Majkowski J. Hospitalizacje chorych z padaczką i interwencje pogotowia ratunkowego w okresie rocznej prospektywnej obserwacji. *Epileptologia*, 2008, 16: 177-196
- Majkowska-Zwolińska 2009** Majkowska-Zwolińska B, Majkowski J, Owczarek K, Gawłowicz J. Koszty hospitalizacji chorych z padaczką w okresie rocznej obserwacji w Polsce. Wieloośrodkowe prospektywne badania 772 chorych. *Epileptologia*, 2009, 17: 5-25
- Majkowska-Zwolińska 2011** Majkowska-Zwolińska B, Jędrzejczak J, Majkowski J. Use and costs of concomitant medicines in epileptic patients in Poland: A 12-month prospective multicentre study. *Seizure* 2011; 20(9):673-678
- Majkowski 2007** Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Cechy demograficzne, społeczne i medyczne 1019 chorych z padaczką. Prospektywne, wieloośrodkowe badania kosztów padaczki w 2006 r. w Polsce. *Epileptologia*, 2007, 15: 119-139
- Majkowski 2009** Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Roczny Koszt Wizyt Ambulatoryjnych I Badań Dodatkowych U 772 Chorych Z Padaczką W Polsce. Prospektywne Badania Wieloośrodkowe. *Epileptologia*, 2009, 17: 93-111



- Majkowski 2010** Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Direct and indirect annual costs of patients with epilepsy in Poland: a prospective multicenter study. *Epileptologia*, 2010, 18: 125-136
- Mazurkiewicz-Beldzińska 2010** Mazurkiewicz\_Beldzińska M. Zespoły dziecięce - ewolucja I rokowanie. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2010, tom 6, supl. A
- MP Frisium** Medycyna Praktyczna Frisium  
Dostęp on-line: <http://bazalekow.mp.pl/lek/32277,Frisium-10-tabletki>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11, 426-428.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
- MZ 23/12/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.
- MZ 2015** Odpowiedź Ministerstwa Zdrowia na prośbę o udostępnienie danych dotyczących realizacji importu docelowego dla leku Diacomit®. PLD.46434.5061.2015.AŁ z dnia 13.11.2015 roku.
- NFZ 22/01/2015** Komunikat Centrali NFZ przedstawiający informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do października 2015 r.
- NFZ 109/2015** Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 110/2015** Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- Nieto-Barrera 2000** Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9(8):590-594

- Orphanet 2008** Tłumaczenie francuskich zaleceń napisanych przez Dr M. Chipaux i Prof. O. Dulac zredagowanych i opublikowanych przez Orphanet w 2008 roku.  
Dostęp on-line: [https://www.orpha.net/data/patho/PL/EmergencyGuidelines\\_ZespoldravetPLPro.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/PL/EmergencyGuidelines_ZespoldravetPLPro.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29 wrzesień 2015 rok
- Orphanet 2015** Dravet Syndrome. Summary.  
Dostęp on-line: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=33069](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=33069)  
Data ostatniego dostępu: 29 wrzesień 2015 rok
- Orphanet Report 2015** Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. Number 2, July 2015  
Dostęp on-line: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29 wrzesień 2015 rok
- PeriPharm 2013** Lachaine J, Lambert-Obry V. Economic Evaluation of Diacomit® in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet syndrome) in Canada. 4 października 2013 r.
- Pierzchała 2010** Pierzchała K. Zespoły padaczkowe odporne na leczenie. Polski Przegląd Neurologiczny, 2010, tom 6, supl. A
- Portilla 2014** Portilla LMA, Spanish and European Dravet syndrome population estimates. Dravet Syndrome Foundation Spain. July 2014.
- Prpić 2009** Prpić I, Boban M, Skarpa-Prpić I, Jurjević A, Babić T, Fiket D. Direct medical cost of children and adolescents epilepsy at a university setting in Croatia. Coll Antropol 2009; 33(2):503-508
- PTND 2013** Steinborn B. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. BiFolium, 2013
- Rosander 2015** Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. Developmental Medicine & Child Neurology 2015; 57(7): 628–633.
- RRM 2015** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r., Dziennik Ustaw z 2015 r. poz. 1385
- Striano 2007** Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola GG, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigevano F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology. 2007;69(3):250-254.
- Swingler 1994** Swingler RJ, Davidson DLW, Roberts RC, Moulding F. The cost of epilepsy in patients attending a specialist epilepsy service. SEIZURE 1994; 3(2):115-120
- Terczyńska 2014** Terczyńska I, Szczepanik E, Duszczyk K, Górka P, Tataj R, Hoffman-Zacharska D. Genetic epilepsies with febrile seizures plus: clinical spectrum of Polish patients with SCN1A mutation - preliminary report. Dev Period Med. 2014; 18(4):426-431.

- Tetto 2002** Tetto A, Manzoni P, Millul A, Beghi E, Garattini L, Tartara A, Avanzini G. The costs of epilepsy in Italy: A prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002; 48(3):207-216
- UR NFZ 21/2015/III** Uchwała Nr 21/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2015 r
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- WHO Index** [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- Wu 2015** Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, Kuzniewicz MW. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *PEDIATRICS* (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).
- Yakoub 1992** Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P. Early Diagnosis of Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Brain Dev* 1992;14: 299-303

# Załączniki

Rozdział

IV

[REDACTED]

[REDACTED]

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

#### 4.1 Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit (MZ 2015)

Tabela 72. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit (MZ 2015).

Rok	Opakowanie	Zawartość opakowania [mg]	Liczba opakowań	Ilość sprzedanych mg
2012 rok	Diacomit 250 mg x 60 kaps.	15 000	85	1 275 000
	Diacomit 500 mg x 60 kaps.	30 000	155	4 650 000
	Diacomit 250 mg x 60 sasz.	15 000	64	960 000
	Diacomit 500 mg x 60 sasz.	30 000	108	3 240 000
2013 rok	Diacomit 250 mg x 60 kaps.	15 000	180	2 700 000
	Diacomit 500 mg x 60 kaps.	30 000	163	4 890 000
	Diacomit 250 mg x 60 sasz.	15 000	225	3 375 000
	Diacomit 500 mg x 60 sasz.	30 000	112	3 360 000
2014 rok	Diacomit 250 mg x 60 kaps.	15 000	270	4 050 000
	Diacomit 500 mg x 60 kaps.	30 000	257	7 710 000
	Diacomit 250 mg x 60 sasz.	15 000	259	3 885 000
	Diacomit 500 mg x 60 sasz.	30 000	94	2 820 000
2015 rok	Diacomit 250 mg x 60 kaps.	15 000	179	2 685 000
	Diacomit 500 mg x 60 kaps.	30 000	191	5 730 000
	Diacomit 250 mg x 60 sasz.	15 000	224	3 360 000
	Diacomit 500 mg x 60 sasz.	30 000	91	2 730 000

## 4.2 Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet (I-X. 2015 r.)

Tabela 73. Substancja czynna: walproinian (NFZ 22/01/2015, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Convulex 500 mg x 100 kaps.	50 580	2 528 995 000 mg	2 192 646,76 zł	3,56 zł	0,0009 zł	0,0009 zł
Convulex 150 mg x 100 kaps.	25 889	388 327 500 mg	337 425,13 zł	8,49 zł	0,0009 zł	0,0014 zł
Convulex 300 mg x 100 kaps.	61 942	1 858 263 000 mg	1 648 137,93 zł	4,34 zł	0,0009 zł	0,0010 zł
Dipromal 200 mg x 40 kaps.	22 383	179 060 000 mg	95 347,77 zł	7,94 zł	0,0005 zł	0,0015 zł
Convulex 50 mg/ml x 100 ml	52 211	261 055 000 mg	76 250,07 zł	9,11 zł	0,0003 zł	0,0021 zł
Depakine 57,64 mg/ml x 150 ml	53 529	462 811 734 mg	260 587,17 zł	11,37 zł	0,0006 zł	0,0019 zł
Depakine Chrono 300 mg x 30 kaps.	995 340	8 958 059 995 mg	11 593 430,60 zł	7,94 zł	0,0013 zł	0,0022 zł
Depakine Chrono 500 mg x 30 kaps.	1 756 389	26 345 829 540 mg	36 413 251,47 zł	6,14 zł	0,0014 zł	0,0018 zł
Depakine Chrono 500 500 mg x 30 kaps.	0	0 mg	0,00 zł	4,17 zł	0,0000 zł	0,0003 zł
Depakine Chronosphere 100 mg x 30 kaps.	105 088	315 263 200 mg	181 524,40 zł	5,73 zł	0,0006 zł	0,0025 zł
Depakine Chronosphere 1000 mg x 30 kaps.	28 765	862 950 000 mg	1 232 553,41 zł	13,73 zł	0,0014 zł	0,0019 zł
Depakine Chronosphere 250 mg x 30 kaps.	109 967	824 752 500 mg	948 553,94 zł	9,13 zł	0,0012 zł	0,0024 zł
Depakine Chronosphere 500 mg x 30 kaps.	66 030	990 450 000 mg	1 331 591,82 zł	9,60 zł	0,0013 zł	0,0020 zł
Depakine Chronosphere 750 mg x 30 kaps.	27 185	611 662 500 mg	854 297,30 zł	11,63 zł	0,0014 zł	0,0019 zł
ValproLEK 300 mg x 30 kaps.	22 800	205 200 000 mg	258 189,78 zł	4,48 zł	0,0013 zł	0,0018 zł
ValproLEK 500 500 mg x 30 kaps.	24 187	362 805 000 mg	471 642,67 zł	4,32 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Absenor 500 mg x 100 kaps.	77 097	3 854 850 000 mg	5 265 243,47 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Absenor 300 mg x 100 kaps.	64 820	1 944 600 000 mg	2 647 450,59 zł	3,41 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Convival Chrono	43 619	1 090 475 000 mg	1 502 570,41 zł	4,35 zł	0,0014 zł	0,0016 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
500 mg x 50 kaps.						
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0013 zł	0,0018 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych mg wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 74. Substancja czynna: topiramát (NFZ 22/01/2015, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Epiramat 25 mg x 28 kaps.	3 492	2 444 400 mg	20 742,48 zł	4,90 zł	0,0085 zł	0,0155 zł
Epiramat 50 mg x 28 kaps.	6 765	9 471 000 mg	102 016,20 zł	5,57 zł	0,0108 zł	0,0148 zł
Epiramat 100 mg x 28 kaps.	7 197	20 151 600 mg	240 091,92 zł	5,90 zł	0,0119 zł	0,0140 zł
Epiramat 200 mg x 28 kaps.	5 022	28 123 200 mg	351 188,46 zł	4,17 zł	0,0125 zł	0,0132 zł
Epitoram 25 mg x 28 kaps.	2 251	1 575 700 mg	13 370,94 zł	4,67 zł	0,0085 zł	0,0152 zł
Epitoram 50 mg x 28 kaps.	4 028	5 639 200 mg	60 742,24 zł	5,11 zł	0,0108 zł	0,0144 zł
Epitoram 100 mg x 28 kaps.	11 708	32 782 400 mg	390 578,88 zł	5,00 zł	0,0119 zł	0,0137 zł
Epitoram 200 mg x 28 kaps.	4 969	27 826 400 mg	344 152,94 zł	3,20 zł	0,0124 zł	0,0129 zł
Etopro 200 mg x 28 kaps.	2 651	14 845 600 mg	185 384,43 zł	4,17 zł	0,0125 zł	0,0132 zł
Etopro 50 mg x 28 kaps.	5 453	7 634 200 mg	82 281,88 zł	5,35 zł	0,0108 zł	0,0146 zł
Etopro 25 mg x 28 kaps.	2 789	1 952 300 mg	16 582,56 zł	4,79 zł	0,0085 zł	0,0153 zł
Etopro 100 mg x 28 kaps.	6 051	16 942 800 mg	201 861,36 zł	5,90 zł	0,0119 zł	0,0140 zł
Oritop 25 mg x 60 kaps.	756	1 134 000 mg	12 390,84 zł	5,63 zł	0,0109 zł	0,0147 zł
Oritop 50 mg x 60 kaps.	669	2 007 000 mg	24 070,62 zł	3,65 zł	0,0120 zł	0,0132 zł
Oritop 100 mg x 60 kaps.	971	5 826 000 mg	65 037,58 zł	3,20 zł	0,0112 zł	0,0117 zł
Topamax 25 mg x 28 kaps.	44 778	31 344 275 mg	266 753,04 zł	9,27 zł	0,0085 zł	0,0218 zł
Topamax 50 mg x 28 kaps.	73 091	102 327 400 mg	1 103 124,04 zł	5,57 zł	0,0108 zł	0,0148 zł
Topamax 100 mg x 28 kaps.	95 932	268 609 600 mg	3 200 646,54 zł	5,00 zł	0,0119 zł	0,0137 zł
Topamax 200 mg x	38 793	217 240 800 mg	2 712 794,49 zł	3,20 zł	0,0125 zł	0,0131 zł



Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
28 kaps.						
Topiramát Bluefish 25 mg x 28 kaps.	1 376	963 200 mg	8 186,48 zł	3,31 zł	0,0085 zł	0,0132 zł
Topiramát Bluefish 50 mg x 28 kaps.	1 898	2 657 200 mg	26 837,72 zł	3,20 zł	0,0101 zł	0,0124 zł
Topiramát Bluefish 100 mg x 28 kaps.	2 703	7 568 400 mg	79 468,20 zł	3,20 zł	0,0105 zł	0,0116 zł
Topiramát Bluefish 200 mg x 28 kaps.	616	3 449 600 mg	35 955,92 zł	3,20 zł	0,0104 zł	0,0110 zł
Toramát 25 mg x 30 kaps.	2 776	2 082 000 mg	18 300,48 zł	4,71 zł	0,0088 zł	0,0151 zł
Toramát 50 mg x 30 kaps.	5 741	8 611 500 mg	94 107,09 zł	5,06 zł	0,0109 zł	0,0143 zł
Toramát 100 mg x 30 kaps.	7 796	23 388 000 mg	280 500,08 zł	4,79 zł	0,0120 zł	0,0136 zł
Toramát 200 mg x 30 kaps.	5 151	30 906 000 mg	387 097,65 zł	3,20 zł	0,0125 zł	0,0131 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0118 zł	0,0139 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 75. Substancja czynna: lewetyracetam (NFZ 22/01/2015, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Cezarius 250 mg x 50 kaps.	3 333	41 662 500 mg	55 828,29 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Cezarius 500 mg x 50 kaps.	7 782	194 550 000 mg	285 291,54 zł	3,42 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 750 mg x 50 kaps.	2 545	95 437 500 mg	144 021,55 zł	3,87 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 1000 mg x 50 kaps.	4 063	203 150 000 mg	309 438,08 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Eliptus 250 mg x 50 kaps.	379	4 737 500 mg	6 158,95 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Eliptus 500 mg x 50 kaps.	1 451	36 275 000 mg	49 406,75 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Eliptus 750 mg x 50 kaps.	267	10 012 500 mg	13 748,85 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Eliptus 1000 mg x 50 kaps.	584	29 200 000 mg	39 291,34 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Keppra 750 mg x 50 kaps.	1 085	40 687 500 mg	62 503,73 zł	105,61 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Keppra 750 mg x 100 kaps.	555	41 625 000 mg	64 125,93 zł	205,04 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Keppra 250 mg x	2 590	32 375 000 mg	43 981,85 zł	38,87 zł	0,0014 zł	0,0045 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
50 kaps.						
Kepra 250 mg x 100 kaps.	1 302	32 537 500 mg	47 964,54 zł	72,51 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Kepra 500 mg x 50 kaps.	5 148	128 700 000 mg	194 595,18 zł	72,51 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Kepra 500 mg x 100 kaps.	3 287	164 325 000 mg	251 106,24 zł	138,60 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 1000 mg x 50 kaps.	2 459	122 950 000 mg	191 148,16 zł	138,60 zł	0,0016 zł	0,0043 zł
Kepra 1000 mg x 100 kaps.	1 933	193 300 000 mg	301 403,90 zł	270,55 zł	0,0016 zł	0,0043 zł
Levebon 500 mg x 50 kaps.	4 799	119 975 000 mg	165 709,47 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levebon 1000 mg x 50 kaps.	2 210	110 500 000 mg	150 987,20 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Accord 250 mg x 50 kaps.	312	3 900 000 mg	4 143,36 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Accord 500 mg x 50 kaps.	548	13 700 000 mg	15 190,56 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 500 mg x 100 kaps.	207	10 350 000 mg	11 324,97 zł	3,56 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 750 mg x 50 kaps.	97	3 637 500 mg	4 038,11 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 1000 mg x 50 kaps.	193	9 650 000 mg	10 559,03 zł	3,56 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 1000 mg x 100 kaps.	123	12 300 000 mg	12 643,17 zł	7,11 zł	0,0010 zł	0,0011 zł
Levetiracetam Actavis 250 mg x 50 kaps.	2 572	32 150 000 mg	43 047,88 zł	4,58 zł	0,0013 zł	0,0017 zł
Levetiracetam Actavis 250 mg x 100 kaps.	1 863	46 562 500 mg	68 279,25 zł	4,28 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 500 mg x 50 kaps.	7 889	197 225 000 mg	289 240,70 zł	4,28 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 500 mg x 100 kaps.	5 022	251 110 000 mg	382 521,61 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 750 mg x 50 kaps.	2 037	76 387 500 mg	115 298,55 zł	4,12 zł	0,0015 zł	0,0016 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Levetiracetam Actavis 750 mg x 100 kaps.	1 630	122 212 500 mg	186 177,64 zł	7,26 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 1000 mg x 50 kaps.	5 258	262 890 000 mg	400 447,29 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 1000 mg x 100 kaps.	3 712	371 200 000 mg	565 468,34 zł	9,67 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 250 mg x 50 kaps.	2 649	33 112 500 mg	44 112,42 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 500 mg x 50 kaps.	4 715	117 875 000 mg	172 339,40 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 750 mg x 50 kaps.	1 554	58 275 000 mg	87 696,05 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 1000 mg x 50 kaps.	3 099	154 950 000 mg	235 888,76 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Bluefish 250 mg x 50 kaps.	15	187 500 mg	219,57 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Bluefish 500 mg x 50 kaps.	225	5 625 000 mg	6 838,95 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Bluefish 750 mg x 50 kaps.	367	13 762 500 mg	16 792,91 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Bluefish 1000 mg x 50 kaps.	789	39 450 000 mg	47 528,05 zł	3,56 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 250 mg x 50 kaps.	634	7 925 000 mg	9 846,02 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Levetiracetam NeuroPharma 250 mg x 100 kaps.	200	5 000 000 mg	6 450,00 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 750 mg x 50 kaps.	33	1 237 500 mg	1 597,86 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 750 mg x 100 kaps.	24	1 800 000 mg	2 227,68 zł	5,33 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 500 mg x 50 kaps.	1 230	30 750 000 mg	39 680,30 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 500	548	27 400 000 mg	34 953,08 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
mg x 100 kaps.						
Levetiracetam NeuroPharma 1000 mg x 50 kaps.	1 214	60 700 000 mg	77 416,78 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 1000 mg x 100 kaps.	501	50 100 000 mg	60 580,92 zł	7,11 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 250 mg x 50 kaps.	944	11 800 000 mg	15 789,14 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 500 mg x 50 kaps.	3 506	87 650 000 mg	121 588,95 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 500 mg x 100 kaps.	2 160	107 975 000 mg	148 187,06 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 750 mg x 50 kaps.	814	30 525 000 mg	42 410,00 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 1000 mg x 50 kaps.	1 342	67 100 000 mg	92 121,70 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 1000 mg x 100 kaps.	1 334	133 400 000 mg	174 291,04 zł	7,11 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Teva 250 mg x 50 kaps.	8 302	103 775 000 mg	138 993,66 zł	4,40 zł	0,0013 zł	0,0017 zł
Levetiracetam Teva 250 mg x 100 kaps.	4 367	109 162 500 mg	160 084,37 zł	4,24 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 500 mg x 50 kaps.	22 950	573 740 000 mg	841 480,73 zł	4,24 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 500 mg x 100 kaps.	12 216	610 775 000 mg	930 467,32 zł	4,34 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 750 mg x 50 kaps.	7 007	262 762 500 mg	396 550,85 zł	4,12 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 750 mg x 100 kaps.	5 469	410 175 000 mg	624 861,90 zł	7,16 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 1000 mg x 50 kaps.	20 302	1 015 100 000 mg	1 546 226,42 zł	4,34 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 1000 mg x 100 kaps.	12 224	1 222 400 000 mg	1 862 197,20 zł	9,61 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Zdrovit 500 mg x 50 kaps.	2 566	64 150 000 mg	91 513,16 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Zdrovit 1000 mg x 50 kaps.	970	48 500 000 mg	68 462,60 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0015 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Normeg 250 mg x 50 kaps.	2 305	28 812 500 mg	35 852,35 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Normeg 500 mg x 50 kaps.	6 921	173 015 000 mg	223 296,96 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Normeg 750 mg x 50 kaps.	2 070	77 625 000 mg	100 270,80 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Normeg 1000 mg x 50 kaps.	2 742	137 100 000 mg	174 884,76 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Polkepral 250 mg x 50 kaps.	213	2 662 500 mg	3 552,84 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Polkepral 500 mg x 50 kaps.	187	4 675 000 mg	6 457,11 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Polkepral 500 mg x 100 kaps.	189	9 450 000 mg	12 912,48 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Polkepral 750 mg x 50 kaps.	60	2 250 000 mg	3 076,20 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Polkepral 1000 mg x 50 kaps.	99	4 950 000 mg	6 763,68 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Polkepral 1000 mg x 100 kaps.	48	4 800 000 mg	6 240,00 zł	7,11 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Symetra 250 mg x 50 kaps.	777	9 712 500 mg	12 999,21 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Symetra 500 mg x 50 kaps.	2 144	53 600 000 mg	78 456,50 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Symetra 750 mg x 50 kaps.	398	14 925 000 mg	22 506,67 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Symetra 1000 mg x 50 kaps.	1 990	99 500 000 mg	151 525,06 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 250 mg x 50 kaps.	3 294	41 175 000 mg	55 137,42 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Trund 500 mg x 50 kaps.	3 876	96 900 000 mg	141 869,91 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 500 mg x 100 kaps.	3 475	173 750 000 mg	261 056,24 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 750 mg x 50 kaps.	2 267	85 027 500 mg	128 223,53 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 1000 mg x 50 kaps.	2 817	140 850 000 mg	211 613,04 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 1000 mg x 100 kaps.	2 399	239 900 000 mg	360 833,59 zł	7,11 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Vetira 250 mg x 50 kaps.	15 901	198 762 500 mg	266 655,95 zł	6,22 zł	0,0013 zł	0,0018 zł
Vetira 500 mg x 50 kaps.	56 765	1 419 125 000 mg	2 082 265,95 zł	7,19 zł	0,0015 zł	0,0018 zł
Vetira 750 mg x 50 kaps.	16 285	610 687 500 mg	921 667,83 zł	4,68 zł	0,0015 zł	0,0016 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Vetira 1000 mg x 50 kaps.	38 258	1 912 890 000 mg	2 913 853,73 zł	4,03 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 100 mg /ml x 300 ml	2 862	85 860 000 mg	200 082,42 zł	3,20 zł	0,0023 zł	0,0024 zł
Keppra 100 mg /ml x 300 ml	9 947	298 410 000 mg	695 394,77 zł	59,90 zł	0,0023 zł	0,0043 zł
Levetiracetam NeuroPharma 100 mg/ml x 300 ml	622	18 660 000 mg	43 484,02 zł	3,65 zł	0,0023 zł	0,0025 zł
Trund 100 mg /ml x 300 ml	7 161	214 830 000 mg	500 625,51 zł	3,20 zł	0,0023 zł	0,0024 zł
Vetira 100 mg /ml x 150 ml	3 051	45 765 000 mg	101 781,36 zł	5,49 zł	0,0022 zł	0,0026 zł
Vetira 100 mg /ml x 300 ml	7 500	225 000 000 mg	524 325,00 zł	4,18 zł	0,0023 zł	0,0025 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0015 zł	0,0018 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 76. Substancja czynna: prednizon (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Encorton 1 mg x 20 tabl.	33 182	663 640 mg	5 607,42 zł	8,39 zł	0,0084 zł	0,4279 zł
Encorton 5 mg x 20 tabl.	288 176	28 817 615 mg	844 612,32 zł	8,46 zł	0,0293 zł	0,1139 zł
Encorton 10 mg x 20 tabl.	322 864	64 572 800 mg	2 904 086,96 zł	9,69 zł	0,0450 zł	0,0934 zł
Encorton 20 mg x 20 tabl.	175 900	70 359 800 mg	3 555 582,65 zł	4,27 zł	0,0505 zł	0,0612 zł
Encorton 5 mg x 100 tabl.	0	0 mg	0,00 zł	5,33 zł	0,0000 zł	0,0107 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0445 zł	0,0846 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 77. Substancja czynna: fenobarbital (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Luminalum 100 mg x 10 tabl.	30 304	30 304 000 mg	95 809,60 zł	3,20 zł	0,0032 zł	0,0032 zł
Luminalum UNIA 100 mg x 10 tabl.	73 489	73 489 000 mg	232 011,96 zł	3,26 zł	0,0032 zł	0,0064 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0032 zł	0,0055 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 78. Substancja czynna: fenytoina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Phenytoinum WZF 100 mg x 60 tabl.	52 740	316 437 000 mg	628 620,29 zł	3,20 zł	0,0020 zł	0,0025 zł

Tabela 79. Substancja czynna: karbamazepina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Finlepsin 400 retard 400 mg x 30 tabl.	45 740	548 875 999 mg	488 521,94 zł	6,62 zł	0,0009 zł	0,0014 zł
Finlepsin 400 retard 400 mg x 50 tabl.	22 372	447 432 000 mg	415 346,17 zł	7,84 zł	0,0009 zł	0,0013 zł
Neurotop retard 600 600 mg x 50 tabl.	172 977	5 189 298 000 mg	4 974 273,90 zł	3,20 zł	0,0010 zł	0,0011 zł
Tegretol CR 400 400 mg x 30 tabl.	452 531	5 430 371 984 mg	4 548 622,31 zł	6,97 zł	0,0008 zł	0,0014 zł
Tegretol, zawie- sina doustna 20 mg/ml x 100 ml.	2 263	4 526 000 mg	12 910,05 zł	4,19 zł	0,0029 zł	0,0049 zł
Tegretol, zawie- sina doustna 20 mg/ml x 250 ml.	18 818	94 090 000 mg	342 677,28 zł	3,20 zł	0,0036 zł	0,0043 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0009 zł	0,0013 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 80. Substancja czynna: lamotrygina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Epileptine 100 mg x 30 tabl.	6 172	18 516 000 mg	140 426,74 zł	3,20 zł	0,0076 zł	0,0087 zł
Epileptine 50 mg x 30 tabl.	4 994	7 491 000 mg	52 639,63 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0092 zł
Lamilept 100 mg x 30 tabl.	33 019	99 057 000 mg	751 424,32 zł	3,20 zł	0,0076 zł	0,0087 zł
Lamilept 50 mg x 30 tabl.	26 207	39 310 500 mg	276 198,08 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0092 zł
Lamilept 25 mg x 30 tabl.	14 603	10 952 000 mg	56 946,86 zł	3,20 zł	0,0052 zł	0,0095 zł
Lamitrin 50 mg x 30 tabl.	104 291	156 436 500 mg	1 153 397,95 zł	16,39 zł	0,0074 zł	0,0183 zł
Lamitrin 100 mg x 30 tabl.	95 920	287 760 000 mg	2 418 454,23 zł	7,67 zł	0,0084 zł	0,0110 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Lamitrin 100 mg x 60 tabl.	120 585	723 512 999 mg	6 464 776,33 zł	10,75 zł	0,0089 zł	0,0107 zł
Lamitrin 25 mg x 30 tabl.	79 948	59 961 000 mg	314 495,11 zł	11,76 zł	0,0052 zł	0,0209 zł
Lamotrix 100 mg x 90 tabl.	22 923	206 310 000 mg	1 879 300,74 zł	10,57 zł	0,0091 zł	0,0103 zł
Lamotrix 25 mg x 30 tabl.	32 546	24 409 500 mg	127 543,83 zł	7,17 zł	0,0052 zł	0,0148 zł
Lamotrix 50 mg x 30 tabl.	61 527	92 290 500 mg	678 423,99 zł	10,72 zł	0,0074 zł	0,0145 zł
Lamotrix 100 mg x 30 tabl.	56 762	170 286 000 mg	1 431 528,34 zł	7,67 zł	0,0084 zł	0,0110 zł
Symla 25 mg x 30 tabl.	4 816	3 612 000 mg	18 682,54 zł	3,20 zł	0,0052 zł	0,0094 zł
Symla 50 mg x 30 tabl.	5 391	8 086 500 mg	56 478,89 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0091 zł
Symla 100 mg x 30 tabl.	10 200	30 600 000 mg	229 791,96 zł	3,20 zł	0,0075 zł	0,0086 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 5 mg x 30 tabl.	10 014	1 502 100 mg	7 710,78 zł	8,37 zł	0,0051 zł	0,0609 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 25 mg x 30 tabl.	13 041	9 780 750 mg	217 076,02 zł	5,27 zł	0,0222 zł	0,0292 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 100 mg x 30 tabl.	2 569	7 707 000 mg	195 606,86 zł	3,20 zł	0,0254 zł	0,0264 zł
Średni ważony koszt za miligram <sup>^</sup>					0,0084 zł	0,0119 zł

<sup>^</sup> wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.



### 4.3 Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w leczeniu zespołu Dravet

Tabela 81. Substancja czynna walproinian (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu</b>										
Convulex 500 mg x 100 kaps.*	32,30 zł	34,88 zł	36,62 zł	44,61 zł	Ryczałt	44,61 zł	41,05 zł	3,56 zł	0,0008 zł	0,0009 zł
Convulex 150 mg x 100 kaps.	13,20 zł	14,26 zł	14,97 zł	18,67 zł	Ryczałt	13,38 zł	10,18 zł	8,49 zł	0,0007 zł	0,0012 zł
Convulex 300 mg x 100 kaps.	19,50 zł	21,06 zł	22,11 zł	27,91 zł	Ryczałt	26,77 zł	23,57 zł	4,34 zł	0,0008 zł	0,0009 zł
Dipromal 200 mg x 40 kaps.	8,48 zł	9,16 zł	9,62 zł	11,88 zł	Ryczałt	7,14 zł	3,94 zł	7,94 zł	0,0005 zł	0,0015 zł
Convulex 50 mg/ml x 100 ml	7,85 zł	8,48 zł	8,90 zł	10,36 zł	Ryczałt	4,45 zł	1,25 zł	9,11 zł	0,0003 zł	0,0021 zł
Depakine 57,64 mg/ml x 150 ml	11,89 zł	12,84 zł	13,48 zł	15,88 zł	Ryczałt	7,71 zł	4,51 zł	11,37 zł	0,0005 zł	0,0018 zł
<b>161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu</b>										
Depakine Chrono 300 mg x 30 kaps.	12,00 zł	12,96 zł	13,61 zł	17,23 zł	Ryczałt	12,49 zł	9,29 zł	7,94 zł	0,0010 zł	0,0019 zł
Depakine Chrono 500 mg x 30 kaps.	16,50 zł	17,82 zł	18,71 zł	23,75 zł	Ryczałt	20,81 zł	17,61 zł	6,14 zł	0,0012 zł	0,0016 zł
Depakine Chrono 500 500 mg x 30 kaps.	14,76 zł	15,94 zł	16,74 zł	21,78 zł	Ryczałt	20,81 zł	17,61 zł	4,17 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Depakine Chronosphere 100 mg x 30 kaps.	4,65 zł	5,02 zł	5,27 zł	6,69 zł	Ryczałt	4,16 zł	0,96 zł	5,73 zł	0,0003 zł	0,0022 zł
Depakine Chronosphere 1000 mg x 30	39,10 zł	42,23 zł	44,34 zł	52,15 zł	Ryczałt	41,62 zł	38,42 zł	13,73 zł	0,0013 zł	0,0017 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
kaps.										
Depakine Chronosphere 250 mg x 30 kaps.	11,63 zł	12,56 zł	13,19 zł	16,34 zł	Ryczałt	10,41 zł	7,21 zł	9,13 zł	0,0010 zł	0,0022 zł
Depakine Chronosphere 500 mg x 30 kaps.	19,55 zł	21,11 zł	22,17 zł	27,21 zł	Ryczałt	20,81 zł	17,61 zł	9,60 zł	0,0012 zł	0,0018 zł
Depakine Chronosphere 750 mg x 30 kaps.	29,25 zł	31,59 zł	33,17 zł	39,65 zł	Ryczałt	31,22 zł	28,02 zł	11,63 zł	0,0012 zł	0,0018 zł
ValproLEK 300 mg x 30 kaps.	8,95 zł	9,67 zł	10,15 zł	13,77 zł	Ryczałt	12,49 zł	9,29 zł	4,48 zł	0,0010 zł	0,0015 zł
ValproLEK 500 500 mg x 30 kaps.	14,90 zł	16,09 zł	16,89 zł	21,93 zł	Ryczałt	20,81 zł	17,61 zł	4,32 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Absenor 500 mg x 100 kaps.*	52,00 zł	56,16 zł	58,97 zł	69,37 zł	Ryczałt	69,37 zł	65,81 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Absenor 300 mg x 100 kaps.	30,00 zł	32,40 zł	34,02 zł	41,83 zł	Ryczałt	41,62 zł	38,42 zł	3,41 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Convival Chrono 500 mg x 50 kaps.	25,50 zł	27,54 zł	28,92 zł	35,84 zł	Ryczałt	34,69 zł	31,49 zł	4,35 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0011 zł	0,0016 zł

\*podstawa limitu.

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 82. Substancja czynna: topiramát (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát</b>										
Epiramat 25 mg x 28 kaps.	7,00 zł	7,56 zł	7,94 zł	10,75 zł	Ryczałt	9,05 zł	5,85 zł	4,90 zł	0,0084 zł	0,0154 zł
Epiramat 50 mg x 28 kaps.	14,00 zł	15,12 zł	15,88 zł	20,46 zł	Ryczałt	18,09 zł	14,89 zł	5,57 zł	0,0106 zł	0,0146 zł
Epiramat 100 mg x 28 kaps.	28,00 zł	30,24 zł	31,75 zł	38,88 zł	Ryczałt	36,18 zł	32,98 zł	5,90 zł	0,0118 zł	0,0139 zł
Epiramat 200 mg x 28 kaps.	55,26 zł	59,68 zł	62,66 zł	73,33 zł	Ryczałt	72,36 zł	69,16 zł	4,17 zł	0,0124 zł	0,0131 zł
Epitoram 25 mg x 28 kaps.	6,80 zł	7,34 zł	7,71 zł	10,52 zł	Ryczałt	9,05 zł	5,85 zł	4,67 zł	0,0084 zł	0,0150 zł
Epitoram 50 mg x 28 kaps.	13,60 zł	14,69 zł	15,42 zł	20,00 zł	Ryczałt	18,09 zł	14,89 zł	5,11 zł	0,0106 zł	0,0143 zł
Epitoram 100 mg x 28 kaps.	27,20 zł	29,38 zł	30,85 zł	37,98 zł	Ryczałt	36,18 zł	32,98 zł	5,00 zł	0,0118 zł	0,0136 zł
Epitoram 200 mg x 28 kaps.	54,40 zł	58,75 zł	61,69 zł	72,36 zł	Ryczałt	72,36 zł	69,16 zł	3,20 zł	0,0124 zł	0,0129 zł
Etopro 200 mg x 28 kaps.	55,26 zł	59,68 zł	62,66 zł	73,33 zł	Ryczałt	72,36 zł	69,16 zł	4,17 zł	0,0124 zł	0,0131 zł
Etopro 50 mg x 28 kaps.	13,81 zł	14,91 zł	15,66 zł	20,24 zł	Ryczałt	18,09 zł	14,89 zł	5,35 zł	0,0106 zł	0,0145 zł
Etopro 25 mg x 28 kaps.	6,91 zł	7,46 zł	7,83 zł	10,64 zł	Ryczałt	9,05 zł	5,85 zł	4,79 zł	0,0084 zł	0,0152 zł
Etopro 100 mg x 28 kaps.	28,00 zł	30,24 zł	31,75 zł	38,88 zł	Ryczałt	36,18 zł	32,98 zł	5,90 zł	0,0118 zł	0,0139 zł
Oritop 25 mg x 60 kaps.	15,00 zł	16,20 zł	17,01 zł	21,81 zł	Ryczałt	19,38 zł	16,18 zł	5,63 zł	0,0108 zł	0,0145 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
									PPP	PPP+P
Oritop 50 mg x 60 kaps.	28,00 zł	30,24 zł	31,75 zł	39,21 zł	Ryczałt	38,76 zł	35,56 zł	3,65 zł	0,0119 zł	0,0131 zł
Oritop 100 mg x 60 kaps.	52,00 zł	56,16 zł	58,97 zł	70,08 zł	Ryczałt	70,08 zł	66,88 zł	3,20 zł	0,0111 zł	0,0117 zł
Topamax 25 mg x 28 kaps.	10,85 zł	11,72 zł	12,31 zł	15,12 zł	Ryczałt	9,05 zł	5,85 zł	9,27 zł	0,0084 zł	0,0216 zł
Topamax 50 mg x 28 kaps.	14,00 zł	15,12 zł	15,88 zł	20,46 zł	Ryczałt	18,09 zł	14,89 zł	5,57 zł	0,0106 zł	0,0146 zł
Topamax 100 mg x 28 kaps.	27,20 zł	29,38 zł	30,85 zł	37,98 zł	Ryczałt	36,18 zł	32,98 zł	5,00 zł	0,0118 zł	0,0136 zł
Topamax 200 mg x 28 kaps.*	54,40 zł	58,75 zł	61,69 zł	72,36 zł	Ryczałt	72,36 zł	69,16 zł	3,20 zł	0,0124 zł	0,0129 zł
Topiramate Bluefish 25 mg x 28 kaps.	5,60 zł	6,05 zł	6,35 zł	9,16 zł	Ryczałt	9,05 zł	5,85 zł	3,31 zł	0,0084 zł	0,0131 zł
Topiramate Bluefish 50 mg x 28 kaps.	11,20 zł	12,10 zł	12,71 zł	17,29 zł	Ryczałt	17,29 zł	14,09 zł	3,20 zł	0,0101 zł	0,0124 zł
Topiramate Bluefish 100 mg x 28 kaps.	22,40 zł	24,19 zł	25,40 zł	32,53 zł	Ryczałt	32,53 zł	29,33 zł	3,20 zł	0,0105 zł	0,0116 zł
Topiramate Bluefish 200 mg x 28 kaps.	44,80 zł	48,38 zł	50,80 zł	61,47 zł	Ryczałt	61,47 zł	58,27 zł	3,20 zł	0,0104 zł	0,0110 zł
Toramat 25 mg x 30 kaps.	7,25 zł	7,83 zł	8,22 zł	11,20 zł	Ryczałt	9,69 zł	6,49 zł	4,71 zł	0,0087 zł	0,0149 zł
Toramat 50 mg x 30 kaps.	14,50 zł	15,66 zł	16,44 zł	21,24 zł	Ryczałt	19,38 zł	16,18 zł	5,06 zł	0,0108 zł	0,0142 zł
Toramat 100 mg x 30 kaps.	29,00 zł	31,32 zł	32,89 zł	40,35 zł	Ryczałt	38,76 zł	35,56 zł	4,79 zł	0,0119 zł	0,0135 zł
Toramat 200 mg x 30 kaps.	58,00 zł	62,64 zł	65,77 zł	76,88 zł	Ryczałt	76,88 zł	73,68 zł	3,20 zł	0,0123 zł	0,0128 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0116 zł	0,0138 zł

\* podstawa limitu;

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 83. Substancja czynna: lewetyracetam (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne</b>										
Cezarius 250 mg x 50 kaps.	13,55 zł	14,63 zł	15,36 zł	19,93 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Cezarius 500 mg x 50 kaps.	29,07 zł	31,40 zł	32,97 zł	40,08 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	3,42 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 750 mg x 50 kaps.	45,28 zł	48,90 zł	51,35 zł	60,46 zł	Ryczałt	59,79 zł	56,59 zł	3,87 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 1000 mg x 50 kaps.	61,67 zł	66,60 zł	69,93 zł	80,57 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Eliptus 250 mg x 50 kaps.	12,50 zł	13,50 zł	14,18 zł	18,75 zł	Ryczałt	18,75 zł	15,55 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Eliptus 500 mg x 50 kaps.	24,90 zł	26,89 zł	28,23 zł	35,34 zł	Ryczałt	35,34 zł	32,14 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Eliptus 750 mg x 50 kaps.	36,00 zł	38,88 zł	40,82 zł	49,93 zł	Ryczałt	49,93 zł	46,73 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Eliptus 1000 mg x 50 kaps.	48,00 zł	51,84 zł	54,43 zł	65,07 zł	Ryczałt	65,07 zł	61,51 zł	3,56 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Kepra 750 mg x 50 kaps.	135,00 zł	145,80 zł	153,09 zł	162,20 zł	Ryczałt	59,79 zł	56,59 zł	105,61 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 750 mg x 100 kaps.	270,00 zł	291,60 zł	306,18 zł	319,29 zł	Ryczałt	119,58 zł	114,25 zł	205,04 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 250 mg x 50 kaps.	45,00 zł	48,60 zł	51,03 zł	55,60 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	38,87 zł	0,0013 zł	0,0044 zł
Kepra 250 mg x 100 kaps.	90,00 zł	97,20 zł	102,06 zł	109,17 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	72,51 zł	0,0015 zł	0,0044 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
									PPP	PPP+P
Kepra 500 mg x 50 kaps.	90,00 zł	97,20 zł	102,06 zł	109,17 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	72,51 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Kepra 500 mg x 100 kaps.	180,00 zł	194,40 zł	204,12 zł	214,76 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	138,60 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 1000 mg x 50 kaps.	180,00 zł	194,40 zł	204,12 zł	214,76 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	138,60 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 1000 mg x 100 kaps.	360,00 zł	388,80 zł	408,24 zł	422,88 zł	Ryczałt	159,44 zł	152,33 zł	270,55 zł	0,0015 zł	0,0042 zł
Levebon 500 mg x 50 kaps.	27,00 zł	29,16 zł	30,62 zł	37,73 zł	Ryczałt	37,73 zł	34,53 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levebon 1000 mg x 50 kaps.	54,00 zł	58,32 zł	61,24 zł	71,88 zł	Ryczałt	71,88 zł	68,32 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Accord 250 mg x 50 kaps.	10,50 zł	11,34 zł	11,91 zł	16,48 zł	Ryczałt	16,48 zł	13,28 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Accord 500 mg x 50 kaps.	21,00 zł	22,68 zł	23,81 zł	30,92 zł	Ryczałt	30,92 zł	27,72 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 500 mg x 100 kaps.	42,00 zł	45,36 zł	47,63 zł	58,27 zł	Ryczałt	58,27 zł	54,71 zł	3,56 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 750 mg x 50 kaps.	31,50 zł	34,02 zł	35,72 zł	44,83 zł	Ryczałt	44,83 zł	41,63 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 1000 mg x 50 kaps.	42,00 zł	45,36 zł	47,63 zł	58,27 zł	Ryczałt	58,27 zł	54,71 zł	3,56 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 1000 mg x 100 kaps.	84,00 zł	90,72 zł	95,26 zł	109,90 zł	Ryczałt	109,90 zł	102,79 zł	7,11 zł	0,0010 zł	0,0011 zł
Levetiracetam Actavis 250 mg x 50 kaps.	14,76 zł	15,94 zł	16,74 zł	21,31 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	4,58 zł	0,0013 zł	0,0017 zł
Levetiracetam Actavis 250 mg x 100 kaps.	29,83 zł	32,22 zł	33,83 zł	40,94 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	4,28 zł	0,0015 zł	0,0016 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
									PPP	PPP+P
Levetiracetam Actavis 500 mg x 50 kaps.	29,83 zł	32,22 zł	33,83 zł	40,94 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	4,28 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 500 mg x 100 kaps.	61,67 zł	66,60 zł	69,93 zł	80,57 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 750 mg x 50 kaps.	45,50 zł	49,14 zł	51,60 zł	60,71 zł	Ryczałt	59,79 zł	56,59 zł	4,12 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 750 mg x 100 kaps.	95,59 zł	103,24 zł	108,40 zł	121,51 zł	Ryczałt	119,58 zł	114,25 zł	7,26 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 1000 mg x 50 kaps.	61,67 zł	66,60 zł	69,93 zł	80,57 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 1000 mg x 100 kaps.	129,94 zł	140,34 zł	147,36 zł	162,00 zł	Ryczałt	159,44 zł	152,33 zł	9,67 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 250 mg x 50 kaps.	13,45 zł	14,53 zł	15,26 zł	19,83 zł	Ryczałt	19,83 zł	16,63 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 500 mg x 50 kaps.	28,75 zł	31,05 zł	32,60 zł	39,71 zł	Ryczałt	39,71 zł	36,51 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 750 mg x 50 kaps.	44,50 zł	48,06 zł	50,46 zł	59,57 zł	Ryczałt	59,57 zł	56,37 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 1000 mg x 50 kaps.	60,85 zł	65,72 zł	69,01 zł	79,65 zł	Ryczałt	79,65 zł	76,09 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Bluefish 250 mg x 50 kaps.	11,50 zł	12,42 zł	13,04 zł	17,61 zł	Ryczałt	17,61 zł	14,41 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Bluefish 500 mg x 50 kaps.	23,00 zł	24,84 zł	26,08 zł	33,19 zł	Ryczałt	33,19 zł	29,99 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Bluefish 750 mg x 50 kaps.	34,50 zł	37,26 zł	39,12 zł	48,23 zł	Ryczałt	48,23 zł	45,03 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Bluefish 1000 mg x 50 kaps.	46,00 zł	49,68 zł	52,16 zł	62,80 zł	Ryczałt	62,80 zł	59,24 zł	3,56 zł	0,0012 zł	0,0013 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
Levetiracetam NeuroPharma 250 mg x 50 kaps.	12,49 zł	13,49 zł	14,16 zł	18,73 zł	Ryczałt	18,73 zł	15,53 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Levetiracetam NeuroPharma 250 mg x 100 kaps.	24,99 zł	26,99 zł	28,34 zł	35,45 zł	Ryczałt	35,45 zł	32,25 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 750 mg x 50 kaps.	37,49 zł	40,49 zł	42,51 zł	51,62 zł	Ryczałt	51,62 zł	48,42 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 750 mg x 100 kaps.	74,99 zł	80,99 zł	85,04 zł	98,15 zł	Ryczałt	98,15 zł	92,82 zł	5,33 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 500 mg x 50 kaps.	24,99 zł	26,99 zł	28,34 zł	35,45 zł	Ryczałt	35,45 zł	32,25 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 500 mg x 100 kaps.	49,99 zł	53,99 zł	56,69 zł	67,33 zł	Ryczałt	67,33 zł	63,77 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 1000 mg x 50 kaps.	49,99 zł	53,99 zł	56,69 zł	67,33 zł	Ryczałt	67,33 zł	63,77 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 1000 mg x 100 kaps.	99,99 zł	107,99 zł	113,39 zł	128,03 zł	Ryczałt	128,03 zł	120,92 zł	7,11 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 250 mg x 50 kaps.	13,53 zł	14,61 zł	15,34 zł	19,91 zł	Ryczałt	19,91 zł	16,71 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 500 mg x 50 kaps.	27,07 zł	29,24 zł	30,70 zł	37,81 zł	Ryczałt	37,81 zł	34,61 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levetiracetam Phar-	54,14 zł	58,47 zł	61,39 zł	72,03 zł	Ryczałt	72,03 zł	68,47 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł



Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
maSwiss 500 mg x 100 kaps.										
Levetiracetam PharmaSwiss 750 mg x 50 kaps.	40,61 zł	43,86 zł	46,05 zł	55,16 zł	Ryczałt	55,16 zł	51,96 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 1000 mg x 50 kaps.	54,14 zł	58,47 zł	61,39 zł	72,03 zł	Ryczałt	72,03 zł	68,47 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 1000 mg x 100 kaps.	108,30 zł	116,96 zł	122,81 zł	137,45 zł	Ryczałt	137,45 zł	130,34 zł	7,11 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Teva 250 mg x 50 kaps.	14,60 zł	15,77 zł	16,56 zł	21,13 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	4,40 zł	0,0013 zł	0,0017 zł
Levetiracetam Teva 250 mg x 100 kaps.	29,80 zł	32,18 zł	33,79 zł	40,90 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	4,24 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 500 mg x 50 kaps.	29,80 zł	32,18 zł	33,79 zł	40,90 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	4,24 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 500 mg x 100 kaps.	61,60 zł	66,53 zł	69,86 zł	80,50 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	4,34 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 750 mg x 50 kaps.	45,50 zł	49,14 zł	51,60 zł	60,71 zł	Ryczałt	59,79 zł	56,59 zł	4,12 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 750 mg x 100 kaps.	95,50 zł	103,14 zł	108,30 zł	121,41 zł	Ryczałt	119,58 zł	114,25 zł	7,16 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 1000 mg x 50 kaps.	61,60 zł	66,53 zł	69,86 zł	80,50 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	4,34 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 1000 mg x 100 kaps.	129,90 zł	140,29 zł	147,30 zł	161,94 zł	Ryczałt	159,44 zł	152,33 zł	9,61 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Zdrovit 500 mg x 50 kaps.	28,00 zł	30,24 zł	31,75 zł	38,86 zł	Ryczałt	38,86 zł	35,66 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0016 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
									PPP	PPP+P
Levetiracetam Zdrovit 1000 mg x 50 kaps.	56,00 zł	60,48 zł	63,50 zł	74,14 zł	Ryczałt	74,14 zł	70,58 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Normeg 250 mg x 50 kaps.	12,50 zł	13,50 zł	14,18 zł	18,75 zł	Ryczałt	18,75 zł	15,55 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Normeg 500 mg x 50 kaps.	25,00 zł	27,00 zł	28,35 zł	35,46 zł	Ryczałt	35,46 zł	32,26 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Normeg 750 mg x 50 kaps.	37,50 zł	40,50 zł	42,53 zł	51,64 zł	Ryczałt	51,64 zł	48,44 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Normeg 1000 mg x 50 kaps.	50,00 zł	54,00 zł	56,70 zł	67,34 zł	Ryczałt	67,34 zł	63,78 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Polkepral 250 mg x 50 kaps.	13,50 zł	14,58 zł	15,31 zł	19,88 zł	Ryczałt	19,88 zł	16,68 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Polkepral 500 mg x 50 kaps.	27,00 zł	29,16 zł	30,62 zł	37,73 zł	Ryczałt	37,73 zł	34,53 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Polkepral 500 mg x 100 kaps.	54,00 zł	58,32 zł	61,24 zł	71,88 zł	Ryczałt	71,88 zł	68,32 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Polkepral 750 mg x 50 kaps.	40,00 zł	43,20 zł	45,36 zł	54,47 zł	Ryczałt	54,47 zł	51,27 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Polkepral 1000 mg x 50 kaps.	54,00 zł	58,32 zł	61,24 zł	71,88 zł	Ryczałt	71,88 zł	68,32 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Polkepral 1000 mg x 100 kaps.	108,00 zł	116,64 zł	122,47 zł	137,11 zł	Ryczałt	137,11 zł	130,00 zł	7,11 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Symetra 250 mg x 50 kaps.	13,55 zł	14,63 zł	15,36 zł	19,93 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Symetra 500 mg x 50 kaps.	28,80 zł	31,10 zł	32,66 zł	39,77 zł	Ryczałt	39,77 zł	36,57 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Symetra 750 mg x 50 kaps.	44,65 zł	48,22 zł	50,63 zł	59,74 zł	Ryczałt	59,74 zł	56,54 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
Symetra 1000 mg x 50 kaps.	60,90 zł	65,77 zł	69,06 zł	79,70 zł	Ryczałt	79,70 zł	76,14 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 250 mg x 50 kaps.*	13,55 zł	14,63 zł	15,36 zł	19,93 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Trund 500 mg x 50 kaps.	28,80 zł	31,10 zł	32,66 zł	39,77 zł	Ryczałt	39,77 zł	36,57 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 500 mg x 100 kaps.	60,00 zł	64,80 zł	68,04 zł	78,68 zł	Ryczałt	78,68 zł	75,12 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 750 mg x 50 kaps.	44,65 zł	48,22 zł	50,63 zł	59,74 zł	Ryczałt	59,74 zł	56,54 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 1000 mg x 50 kaps.	60,00 zł	64,80 zł	68,04 zł	78,68 zł	Ryczałt	78,68 zł	75,12 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 1000 mg x 100 kaps.	126,00 zł	136,08 zł	142,88 zł	157,52 zł	Ryczałt	157,52 zł	150,41 zł	7,11 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Vetira 250 mg x 50 kaps.	16,20 zł	17,50 zł	18,38 zł	22,95 zł	Ryczałt	19,93 zł	16,73 zł	6,22 zł	0,0013 zł	0,0018 zł
Vetira 500 mg x 50 kaps.	32,40 zł	34,99 zł	36,74 zł	43,85 zł	Ryczałt	39,86 zł	36,66 zł	7,19 zł	0,0015 zł	0,0018 zł
Vetira 750 mg x 50 kaps.	46,00 zł	49,68 zł	52,16 zł	61,27 zł	Ryczałt	59,79 zł	56,59 zł	4,68 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Vetira 1000 mg x 50 kaps.	61,33 zł	66,24 zł	69,55 zł	80,19 zł	Ryczałt	79,72 zł	76,16 zł	4,03 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
<b>166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - płynne postacie farmaceutyczne</b>										
Cezarius 100 mg /ml x 300 ml	55,00 zł	59,40 zł	62,37 zł	73,11 zł	Ryczałt	73,11 zł	69,91 zł	3,20 zł	0,0023 zł	0,0024 zł
Keppra 100 mg /ml x 300 ml	105,00 zł	113,40 zł	119,07 zł	129,81 zł	Ryczałt	73,11 zł	69,91 zł	59,90 zł	0,0023 zł	0,0043 zł
Levetiracetam NeuroPharma 100 mg /ml x	55,40 zł	59,83 zł	62,82 zł	73,56 zł	Ryczałt	73,11 zł	69,91 zł	3,65 zł	0,0023 zł	0,0025 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
300 ml										
Trund 100 mg /ml x 300 ml*	55,00 zł	59,40 zł	62,37 zł	73,11 zł	Ryczałt	73,11 zł	69,91 zł	3,20 zł	0,0023 zł	0,0024 zł
Vetira 100 mg /ml x 150 ml	27,93 zł	30,16 zł	31,67 zł	38,85 zł	Ryczałt	36,56 zł	33,36 zł	5,49 zł	0,0022 zł	0,0026 zł
Vetira 100 mg /ml x 300 ml	55,86 zł	60,33 zł	63,35 zł	74,09 zł	Ryczałt	73,11 zł	69,91 zł	4,18 zł	0,0023 zł	0,0025 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0015 zł	0,0018 zł

\* podstawa limitu;

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 84. Substancja czynna: prednizon (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison</b>										
Encorton 1 mg x 20 tabl.	7,00 zł	7,56 zł	7,94 zł	8,39 zł	Ryczałt	1,43 zł	0,00 zł	8,39 zł	0,0000 zł	0,4195 zł
Encorton 5 mg x 20 tabl.	9,00 zł	9,72 zł	10,21 zł	12,41 zł	Ryczałt	7,15 zł	3,95 zł	8,46 zł	0,0395 zł	0,1241 zł
Encorton 10 mg x 20 tabl.	15,00 zł	16,20 zł	17,01 zł	20,78 zł	Ryczałt	14,29 zł	11,09 zł	9,69 zł	0,0555 zł	0,1039 zł
Encorton 20 mg x 20 tabl.*	20,00 zł	21,60 zł	22,68 zł	28,58 zł	Ryczałt	28,58 zł	24,31 zł	4,27 zł	0,0608 zł	0,0715 zł
Encorton 5 mg x 100 tabl.	20,79 zł	22,45 zł	23,57 zł	30,32 zł	Ryczałt	30,32 zł	24,99 zł	5,33 zł	0,0500 zł	0,0606 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0547 zł	0,0948 zł

\* podstawa limitu.

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 85. Substancja czynna: fenobarbital (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego</b>										
Luminalum 100 mg x 10 tabl.*	3,95 zł	4,27 zł	4,48 zł	6,27 zł	Ryczałt	6,27 zł	3,07 zł	3,20 zł	0,0031 zł	0,0063 zł
Luminalum UNIA 100 mg x 10 tabl.	4,00 zł	4,32 zł	4,54 zł	6,33 zł	Ryczałt	6,27 zł	3,07 zł	3,26 zł	0,0031 zł	0,0063 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0031 zł	0,0063 zł

\* podstawa limitu

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 86. Substancja czynna: fenytoina (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina</b>										
Phenytoinum WZF 100 mg x 60 tabl*	10,00 zł	10,80 zł	11,34 zł	15,11 zł	Ryczałt	15,11 zł	11,91 zł	3,20 zł	0,0020 zł	0,0025 zł

\* podstawa limitu.

Tabela 87. Substancja czynna: karbamazepina (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne</b>										
Finlepsin 400 retard 400 mg x 30 tabl.	10,90 zł	11,77 zł	12,36 zł	15,84 zł	Ryczałt	12,42 zł	9,22 zł	6,62 zł	0,0008 zł	0,0013 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
Finlepsin 400 retard 400 mg x 50 tabl.	18,10 zł	19,55 zł	20,53 zł	25,34 zł	Ryczałt	20,70 zł	17,50 zł	7,84 zł	0,0009 zł	0,0013 zł
Neurotop retard 600 600 mg x 50 tabl.*	21,90 zł	23,65 zł	24,83 zł	31,05 zł	Ryczałt	31,05 zł	27,85 zł	3,20 zł	0,0009 zł	0,0010 zł
Tegretol CR 400 400 mg x 30 tabl.	11,20 zł	12,10 zł	12,71 zł	16,19 zł	Ryczałt	12,42 zł	9,22 zł	6,97 zł	0,0008 zł	0,0013 zł
<b>159.2 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne</b>										
Tegretol, zawiesina doustna 20 mg/ml x 100 ml.	6,00 zł	6,48 zł	6,80 zł	9,21 zł	Ryczałt	8,22 zł	5,02 zł	4,19 zł	0,0025 zł	0,0046 zł
Tegretol, zawiesina doustna 20 mg/ml x 250 ml.*	14,00 zł	15,12 zł	15,88 zł	20,56 zł	Ryczałt	20,56 zł	17,36 zł	3,20 zł	0,0035 zł	0,0041 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0009 zł	0,0012 zł

\* podstawa limitu;

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.

Tabela 88. Substancja czynna: lamotrygina (MZ 23/12/2015).

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
<b>163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne</b>										
Epitrigine 100 mg x 30 tabl.	17,80 zł	19,22 zł	20,18 zł	25,71 zł	Ryczałt	25,71 zł	22,51 zł	3,20 zł	0,0075 zł	0,0086 zł
Epitrigine 50 mg x 30 tabl.	8,90 zł	9,61 zł	10,09 zł	13,61 zł	Ryczałt	13,61 zł	10,41 zł	3,20 zł	0,0069 zł	0,0091 zł
Lamilept 100 mg x 30 tabl.	18,00 zł	19,44 zł	20,41 zł	25,94 zł	Ryczałt	25,94 zł	22,74 zł	3,20 zł	0,0076 zł	0,0086 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
Lamilept 50 mg x 30 tabl.	9,00 zł	9,72 zł	10,21 zł	13,73 zł	Ryczałt	13,73 zł	10,53 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0092 zł
Lamilept 25 mg x 30 tabl.*	4,45 zł	4,81 zł	5,05 zł	7,07 zł	Ryczałt	7,07 zł	3,87 zł	3,20 zł	0,0052 zł	0,0094 zł
Lamitrin 50 mg x 30 tabl.	21,00 zł	22,68 zł	23,81 zł	27,33 zł	Ryczałt	14,14 zł	10,94 zł	16,39 zł	0,0073 zł	0,0182 zł
Lamitrin 100 mg x 30 tabl.	24,00 zł	25,92 zł	27,22 zł	32,75 zł	Ryczałt	28,28 zł	25,08 zł	7,67 zł	0,0084 zł	0,0109 zł
Lamitrin 100 mg x 60 tabl.	49,00 zł	52,92 zł	55,57 zł	64,11 zł	Ryczałt	56,56 zł	53,36 zł	10,75 zł	0,0089 zł	0,0107 zł
Lamitrin 25 mg x 30 tabl.	12,00 zł	12,96 zł	13,61 zł	15,63 zł	Ryczałt	7,07 zł	3,87 zł	11,76 zł	0,0052 zł	0,0208 zł
Lamotrix 100 mg x 90 tabl.	72,00 zł	77,76 zł	81,65 zł	92,21 zł	Ryczałt	84,84 zł	81,64 zł	10,57 zł	0,0091 zł	0,0102 zł
Lamotrix 25 mg x 30 tabl.	7,95 zł	8,59 zł	9,02 zł	11,04 zł	Ryczałt	7,07 zł	3,87 zł	7,17 zł	0,0052 zł	0,0147 zł
Lamotrix 50 mg x 30 tabl.	16,00 zł	17,28 zł	18,14 zł	21,66 zł	Ryczałt	14,14 zł	10,94 zł	10,72 zł	0,0073 zł	0,0144 zł
Lamotrix 100 mg x 30 tabl.	24,00 zł	25,92 zł	27,22 zł	32,75 zł	Ryczałt	28,28 zł	25,08 zł	7,67 zł	0,0084 zł	0,0109 zł
Symla 25 mg x 30 tabl.	4,45 zł	4,81 zł	5,05 zł	7,07 zł	Ryczałt	7,07 zł	3,87 zł	3,20 zł	0,0052 zł	0,0094 zł
Symla 50 mg x 30 tabl.	8,95 zł	9,67 zł	10,15 zł	13,67 zł	Ryczałt	13,67 zł	10,47 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0091 zł
Symla 100 mg x 30 tabl.	17,80 zł	19,22 zł	20,18 zł	25,71 zł	Ryczałt	25,71 zł	22,51 zł	3,20 zł	0,0075 zł	0,0086 zł
<b>163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne</b>										
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i	6,86 zł	7,41 zł	7,78 zł	9,14 zł	Ryczałt	3,97 zł	0,77 zł	8,37 zł	0,0051 zł	0,0609 zł

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Rodzaj odpłatności	Limit	Dopłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg PPP	PPP+P
żucia 5 mg x 30 tabl.										
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 25 mg x 30 tabl.	15,00 zł	16,20 zł	17,01 zł	21,91 zł	Ryczałt	19,84 zł	16,64 zł	5,27 zł	0,0222 zł	0,0292 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 100 mg x 30 tabl.*	60,00 zł	64,80 zł	68,04 zł	79,34 zł	Ryczałt	79,34 zł	76,14 zł	3,20 zł	0,0254 zł	0,0264 zł
Średni ważony koszt za miligram^									0,0084 zł	0,0118 zł

\* podstawa limitu;

^ wagę stanowi liczba zrefundowanych miligramów wg NFZ 22/01/2016.



#### 4.4 Ceny apteczne preparatów zawierających klobazam

Tabela 89. Ceny apteczne preparatu Frisium 10 mg x 20 kaps.

Apteka (źródło danych)	Cena detaliczna
<a href="http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=2271">http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=2271</a>	25,68
<a href="https://www.doz.pl/apteka/p16055-Frisium_10_10_mg_tabletki_20_szt.">https://www.doz.pl/apteka/p16055-Frisium_10_10_mg_tabletki_20_szt.</a>	20,99
<a href="http://www.lekinfo24.pl/lek/Frisium.html">http://www.lekinfo24.pl/lek/Frisium.html</a>	24,20
<a href="http://v3.bartoszmowi.pl/phx_preparat/1981">http://v3.bartoszmowi.pl/phx_preparat/1981</a>	26,29
<a href="https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/490764123_Frisium_10">https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/490764123_Frisium_10</a>	23,15
<a href="http://aptekawaw.pl/frisium-10-tabl-10mg-x-20-p-5651.html?sort=3a&amp;page=76">http://aptekawaw.pl/frisium-10-tabl-10mg-x-20-p-5651.html?sort=3a&amp;page=76</a>	21,75
<a href="http://aptekagold.pl/frisium-tabl-10mg-x-20.html">http://aptekagold.pl/frisium-tabl-10mg-x-20.html</a>	20,19
<a href="https://www.recepta.pl/p/16055,frisium-10-10-mg-tabletki-20-szt-.html">https://www.recepta.pl/p/16055,frisium-10-10-mg-tabletki-20-szt-.html</a>	20,55
<a href="http://www.pasaz.v10.pl/frisium-10-20,p17923389.html">http://www.pasaz.v10.pl/frisium-10-20,p17923389.html</a>	15,72
<b>Średnia cena apteczna</b>	<b>22,06</b>

## 4.5 Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

Tabela 90. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

Źródło	Substancja czynna	Opis dawkowania		Średnia dawka dobową	
		Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)	Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
ChPL Diacomit	STP	Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.		50 mg/kg m.c./doba	
ChPL Diacomit	CLB	W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych.		0,5 mg/kg m.c./doba	
MP Frisium	CLB	Dawka podtrzymująca w populacji dzieci od 6 roku życia zwykle wynosi 0,3–1 mg/ kg m.c. dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (0,3 mg/ kg m.c. /dobę) i maksymalnej (1 mg/kg/dobę) dawki	Dla dorosłych i młodzieży po 15. roku życia początkowo dawka wynosi 5–15 mg/dobę, natomiast jeśli to konieczne, można stopniowo zwiększać dawkę; dawka maksymalna wynosi około 80 mg/dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z minimalnej (5 mg/ doba) i maksymalnej (80mg/ doba) dawki.	0,7 mg/kg m.c./doba (= (0,3+1)/2))	42,5 mg/doba (= (5+80)/2))
ChPL Depakine Chrono	VPA	Przeciętna dawka dla dzieci powyżej 17 kg masy ciała to 30 mg/kg m. c. na dobę.	Przeciętna dawka dla dorosłych wynosi od 20 do 30 mg/kg m. c. na dobę – w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (20 mg/kg m.c./doba) i maksymalnej (30 mg/ kg m.c./doba) dawki.	30,0 mg/kg m.c./doba	25,0 mg/kg m.c./doba (= (20 + 30)/2))
ChPL Topiramate Bluefish	TPM	Zalecana całkowita dobową dawkę w terapii uzupełniającej wynosi około 5-9 mg/kg m.c. na dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (5 mg/ kg m.c. /dobę) i maksymalnej (9 mg/ kg m.c. /dobę) dawki	Typowa dawka dobową produktu wynosi 200-400 mg - w analizie przyjęto średnią dawkę z minimalnej (200 mg/doba) i maksymalnej (400 mg/ doba) dawki.	7,0 mg/kg m.c./doba (= (5+9)/2))	300 mg/doba (= (200+400)/2))
ChPL Lamictal 100 mg	LTG	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca dla dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i	3,0 mg/kg m.c./doba = (1+5)/2))	150,0 mg/doba (= (100+200)/2))

Źródło	Substancja czynna	Opis dawkowania		Średnia dawka dobowa	
		Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)	Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
		w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki wynosi 1 do 5 mg/ kg m.c. /dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (1 mg/ kg m.c. /dobę) i maksymalnej (5 mg/ kg m.c./dobę) dawki.	powyżej w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki wynosi od 100 do 200 mg/dobę - W analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (100 mg na dobę) i maksymalnej (200 mg na dobę) dawki.		
ChPL Luminalum UNIA	PB	Założono, że dawkowanie fenobarbitalu w populacji dzieci będzie na tym samym poziomie co u dorosłych.	Dawkowanie u dorosłych wynosi zazwyczaj od 60 do 200 mg na dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (60 mg/dobę) i maksymalnej (200 mg/dobę) dawki.	130,0 mg/doba (= (60+200)/2))	
ChPL Encorton	PRE	Przeciętnie stosowane dawki u dzieci wynoszą 2 mg/kg m.c./dobę	Przeciętnie stosowane dawki u dorosłych i młodzieży wynoszą od 5 do 60 mg na dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (5 mg/dobę) i maksymalnej (60 mg/dobę) dawki.	2 mg/kg m.c./doba	32,5 mg/doba (= (5+60)/2))
ChPL Phenytoinum WZF	PHT	Dawkowanie u dzieci wynosi od 3 do 8 mg/ kg m.c./dobę – w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (3 mg/ kg m.c./dobę) i maksymalnej (8 mg/ kg m.c./dobę) dawki.	Dawka podtrzymująca u dorosłych wynosi od 300 do 400 mg/dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (300 mg/dobę) i maksymalnej (400 mg/dobę) dawki.	5,5 mg/kg m.c./doba	350,0 mg/doba (= (300+400)/2))
ChPL Tegretol CR	CBZ	Dawka podtrzymująca dla dzieci (6-15 lat) wynosi 10 do 20 mg/kg/dobę – w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (10 mg/ kg m.c./dobę) i maksymalnej (20 mg/ kg m.c./dobę) dawki.	Do uzyskania optymalnego działania terapeutycznego dawka powinna być stopniowo zwiększana zazwyczaj do 400 mg 2 do 3 razy na dobę - w analizie przyjęto średnią dawkę z przeciętnej minimalnej (800 mg/dobę) i maksymalnej (1 200 mg/dobę) dawki.	15,0 mg/kg m.c./doba (= (10+20)/2))	1 000,0 mg/doba (= (800+1200)/2))

## 4.6 Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych - analiza wrażliwości

Tabela 91. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – analiza wrażliwości.

Źródło	Substancja czynna	Średnia dzienna dawka	
		Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
<b>Dawkowanie leków na podstawie charakterystyk produktów leczniczych</b>			
ChPL Diacomit	STP	50,0 mg/kg m.c./doba	
ChPL Diacomit	CLB (+ STP)	0,5 mg/kg m.c./doba	
MP Frisium	CLB	0,7 mg/kg m.c./doba	42,5 mg/dobę
ChPL Depakine Chrono	VPA	30,0 mg/kg m.c./doba	25,0 mg/kg m.c./doba
ChPL Topiramate Bluefish	TPM	7,0 mg/kg m.c./doba	300 mg/doba
ChPL Lamilept 100 mg	LTG	3,0 mg/kg m.c./doba	150,0 mg/doba
ChPL Luminalum UNIA	PB	130,0 mg/doba	130,0 mg/doba
ChPL Encorton	PRE	2,0 mg/kg m.c./doba	32,5 mg/doba
ChPL Phenytoinum WZF	PHT	5,5 mg/kg m.c./doba	350,0 mg/doba
ChPL Tegretol CR	CBZ	15,0 mg/kg m.c./doba	1 000,0 mg/doba
<b>Dawkowanie leków na poziomie DDD</b>			
WHO Index	STP	1 000 mg/doba	
	TPM	300 mg/doba	
	CLB	20 mg/doba	
	VPA	1 500 mg/doba	
	LEV	1 500 mg/doba	
	LTG	300 mg/doba	
	PB	100 mg/doba	
	PRE	10 mg/doba	
	PHT	300 mg/doba	
	CBZ	1 000 mg/doba	

## 4.7 Zużycie leków

Tabela 92. Zużycie leków przeciwpadaczkowych – analiza wrażliwości.

Substancja czynna	Średnia dzienna zużycie	
	Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
<b>Dawkowanie leków na podstawie charakterystyk produktów leczniczych</b>		
STP	Scenariusz aktualny: 601,0 mg/doba Scenariusz nowy: 1 050,0 mg/doba	1 908,9 mg/doba 3 335,0 mg/doba
CLB (+STP)	10,5 mg/doba	33,4 mg/doba
CLB	13,7 mg/doba	42,5 mg/doba
VPA	630,0 mg/doba	1 667,5 mg/doba
TPM	147,0 mg/doba	300,0 mg/doba
LEV	840,0 mg/doba	2 000,0 mg/doba
LTG	63,0 mg/doba	150,0 mg/doba
PB	130,0 mg/doba	130,0 mg/doba
PRE	42,0 mg/doba	32,5 mg/doba
PHT	115,5 mg/doba	350,0 mg/doba
CBZ	315,0 mg/doba	1 000,0 mg/doba
<b>Dawkowanie leków na poziomie DDD</b>		
STP	Scenariusz aktualny: 572,4 mg/doba Scenariusz nowy: 1 000 mg/doba	
TPM	300 mg/doba	
CLB	20 mg/doba	
VPA	1 500 mg/doba	
LEV	1 500 mg/doba	
LTG	300 mg/doba	
PB	100 mg/doba	
PRE	10 mg/doba	
PHT	300 mg/doba	
CBZ	1 000 mg/doba	

#### 4.8 Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości

Tabela 93. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości: dawkowanie leków na podstawie charakterystyk produktów leczniczych.

Substancja czynna	Dzieci [zł/pacjent/rok]				Dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP		ScA, PPP+P		ScA, PPP		ScA, PPP+P	
<b>VPA + CLB + STP</b>								
STP	17 137,43		17 170,61		54 431,76		54 537,12	
VPA	297,60	297,60	405,75	405,75	787,69	787,69	1 073,94	1 073,94
CLB	0,00	0,00	422,97	422,97	0,00	0,00	1 343,44	1 343,44
<b>Razem</b>	<b>17 435,03</b>		<b>17 999,33</b>		<b>55 219,45</b>		<b>56 954,50</b>	
<b>VPA + CLB + TPM + STP</b>								
STP	17 137,43		17 170,61		54 431,76		54 537,12	
TPM	631,71	631,71	745,89	745,89	1 289,20	1 289,20	1 522,22	1 522,22
VPA	297,60	297,60	405,75	405,75	787,69	787,69	1 073,94	1 073,94
CLB	0,00	0,00	422,97	422,97	0,00	0,00	1 343,44	1 343,44
<b>Razem</b>	<b>18 066,74</b>		<b>18 745,21</b>		<b>56 508,65</b>		<b>58 476,72</b>	
<b>VPA + CLB + TPM</b>								
TPM	631,71		745,89		1 289,20		1 522,22	
VPA	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
CLB	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>929,31</b>		<b>1 701,50</b>		<b>2 076,90</b>		<b>4 308,19</b>	
<b>VPA + CLB + LEV</b>								
LEV	469,73		562,63		1 118,41		1 339,60	
VPA	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
CLB	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>767,33</b>		<b>1 518,24</b>		<b>1 906,10</b>		<b>4 125,57</b>	
<b>VPA + CLB + LTG</b>								
LTG	193,61		272,96		460,98		649,90	
VPA	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
CLB	0,00		549,86		0,00		1 712,03	

Substancja czynna	Dzieci [zł/pacjent/rok]				Dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP		ScA, PPP+P		ScA, PPP		ScA, PPP+P	
<b>Razem</b>	<b>491,21</b>		<b>1 228,57</b>		<b>1 248,67</b>		<b>3 435,87</b>	
<b>VPA + CLB + PB</b>								
<b>PB</b>	149,97		260,10		149,97		260,10	
<b>VPA</b>	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
<b>CLB</b>	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>447,57</b>		<b>1 215,71</b>		<b>937,66</b>		<b>3 046,07</b>	
<b>VPA + CLB + dieta ketogenna</b>								
Dieta ketogenna	0,00		0,00		0,00		0,00	
<b>VPA</b>	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
<b>CLB</b>	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>297,60</b>		<b>955,61</b>		<b>787,69</b>		<b>2 785,97</b>	
<b>VPA + CLB + sterydy</b>								
<b>PRE</b>	682,04		1 297,48		527,77		1 004,00	
<b>VPA</b>	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
<b>CLB</b>	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>979,64</b>		<b>2 253,09</b>		<b>1 315,47</b>		<b>3 789,97</b>	
<b>VPA + CLB + PHT</b>								
<b>PHT</b>	83,81		106,31		253,96		322,14	
<b>VPA</b>	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
<b>CLB</b>	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>381,41</b>		<b>1 061,92</b>		<b>1 041,65</b>		<b>3 108,11</b>	
<b>VPA + CLB + CBZ</b>								
<b>CBZ</b>	105,90		147,69		336,18		468,87	
<b>VPA</b>	297,60		405,75		787,69		1 073,94	
<b>CLB</b>	0,00		549,86		0,00		1 712,03	
<b>Razem</b>	<b>403,50</b>		<b>1 103,30</b>		<b>1 123,88</b>		<b>3 254,84</b>	

Tabela 94. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości: dawkowanie leków na poziomie DDD.

Substancja czynna	Dzieci i dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P
<b>VPA + CLB + STP</b>				
STP	16 321,37	████████	16 352,96	████████
VPA	708,57	708,57	966,07	966,07
CLB	0,00	0,00	805,66	805,66
<b>Razem</b>	<b>17 029,94</b>	████████	<b>18 124,69</b>	████████
<b>VPA + CLB + TPM + STP</b>				
STP	16 321,37	████████	16 352,96	████████
TPM	1 289,20	1 289,20	1 522,22	1 522,22
VPA	708,57	708,57	966,07	966,07
CLB	0,00	0,00	805,66	805,66
<b>Razem</b>	<b>18 319,14</b>	████████	<b>19 646,90</b>	████████
<b>VPA + CLB + TPM</b>				
TPM	1 289,20		1 522,22	
VPA	708,57		966,07	
CLB	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>1 997,77</b>		<b>3 293,94</b>	
<b>VPA + CLB + LEV</b>				
LEV	838,80		1 004,70	
VPA	708,57		966,07	
CLB	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>1 547,38</b>		<b>2 776,43</b>	
<b>VPA + CLB + LTG</b>				
LTG	921,95		1 299,79	
VPA	708,57		966,07	
CLB	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>1 630,52</b>		<b>3 071,52</b>	
<b>VPA + CLB + PB</b>				



Substancja czynna	Dzieci i dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P
<b>PB</b>	115,36		200,08	
<b>VPA</b>	708,57		966,07	
<b>CLB</b>	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>823,93</b>		<b>1 971,80</b>	
<b>VPA + CLB + dieta ketogenna</b>				
Dieta ketogenna	0,00		0,00	
VPA	708,57		966,07	
CLB	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>708,57</b>		<b>1 771,73</b>	
<b>VPA + CLB + sterydy</b>				
<b>PRE</b>	162,39		308,92	
<b>VPA</b>	708,57		966,07	
<b>CLB</b>	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>870,96</b>		<b>2 080,65</b>	
<b>VPA + CLB + PHT</b>				
PHT	217,68		276,12	
VPA	708,57		966,07	
CLB	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>926,25</b>		<b>2 047,84</b>	
<b>VPA + CLB + CBZ</b>				
CBZ	336,18		468,87	
VPA	708,57		966,07	
CLB	0,00		805,66	
<b>Razem</b>	<b>1 044,75</b>		<b>2 240,60</b>	

Tabela 95. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości: ceny leków (z wyjątkiem STP, CLB) wg MZ 23/12/2015.

Substancja czynna	Dzieci [zł/pacjent/rok]				Dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P
<b>VPA + CLB + STP</b>								

Substancja czynna	Dzieci [zł/pacjent/rok]				Dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P
STP	16 897,51		16 930,22		53 669,71		53 773,60	
VPA	156,08	156,08	222,05	222,05	495,72	495,72	705,26	705,26
CLB	0,00	0,00	321,46	321,46	0,00	0,00	1 021,01	1 021,01
<b>Razem</b>	<b>17 053,59</b>		<b>17 473,72</b>		<b>54 165,44</b>		<b>55 499,87</b>	
<b>VPA + CLB + TPM + STP</b>								
STP	18 954,00		18 990,69		60 201,52		60 318,06	
TPM	294,36	294,36	348,19	348,19	934,94	934,94	1 105,91	1 105,91
VPA	115,99	115,99	165,02	165,02	368,41	368,41	524,13	524,13
CLB	0,00	0,00	338,38	338,38	0,00	0,00	1 074,75	1 074,75
<b>Razem</b>	<b>19 364,35</b>		<b>19 842,27</b>		<b>61 504,87</b>		<b>63 022,84</b>	
<b>VPA + CLB + TPM</b>								
TPM	285,44		337,64		906,61		1 072,39	
VPA	222,60		316,69		707,02		1 005,86	
CLB	0,00		422,97		0,00		1 343,44	
<b>Razem</b>	<b>508,04</b>		<b>1 077,30</b>		<b>1 613,63</b>		<b>3 421,69</b>	
<b>VPA + CLB + LEV</b>								
LEV	1 125,67		1 348,63		1 125,67		1 348,63	
VPA	222,60		316,69		707,02		1 005,86	
CLB	0,00		422,97		0,00		1 343,44	
<b>Razem</b>	<b>1 348,27</b>		<b>2 088,29</b>		<b>1 832,69</b>		<b>3 697,93</b>	
<b>VPA + CLB + LTG</b>								
LTG	192,59		271,93		458,54		647,46	
VPA	202,13		287,57		642,00		913,37	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>394,72</b>		<b>1 007,85</b>		<b>1 100,54</b>		<b>2 984,87</b>	
<b>VPA + CLB + PB</b>								
PB	145,77		299,73		145,77		299,73	
VPA	202,13		287,57		642,00		913,37	

Substancja czynna	Dzieci [zł/pacjent/rok]				Dorośli [zł/pacjent/rok]			
	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P	ScA, PPP	ScN, PPP	ScA, PPP+P	ScN, PPP+P
<b>CLB</b>	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>347,90</b>		<b>1 035,65</b>		<b>787,77</b>		<b>2 637,15</b>	
<b>VPA + CLB + dieta ketogenna</b>								
Dieta ketogenna	0,00		0,00		0,00		0,00	
VPA	202,13		287,57		642,00		913,37	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>202,13</b>		<b>735,92</b>		<b>642,00</b>		<b>2 337,41</b>	
<b>VPA + CLB + sterydy</b>								
<b>PRE</b>	839,27		1 454,70		649,43		1 125,66	
VPA	202,13		287,57		642,00		913,37	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>1 041,40</b>		<b>2 190,62</b>		<b>1 291,44</b>		<b>3 463,08</b>	
<b>VPA + CLB + PHT</b>								
PHT	83,74		106,24		253,76		321,94	
VPA	202,13		287,57		642,00		913,37	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>285,87</b>		<b>842,16</b>		<b>895,76</b>		<b>2 659,35</b>	
<b>VPA + CLB + CBZ</b>								
CBZ	99,60		141,39		316,19		448,87	
VPA	202,13		287,57		642,00		913,37	
CLB	0,00		448,35		0,00		1 424,04	
<b>Razem</b>	<b>301,73</b>		<b>877,31</b>		<b>958,19</b>		<b>2 786,28</b>	

#### 4.9 Szybki przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki

Przewlekły charakter padaczki wymaga stałego objawowego leczenia chorych oraz zapewnienia innych form pomocy medycznej. Koszty leczenia padaczki skorelowane są z częstością występowania napadów. Oznacza to, że chorzy z aktywną padaczką wymagają opieki medycznej w szerszym zakresie niż chorzy z padaczką stabilną, tym samym generując większe nakłady finansowe. Na potrzeby niniejszego raportu przeprowadzony szybki przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki (w tym również zespołu Dravet) w celu zidentyfikowania danych dotyczących liczby hospitalizacji, konsultacji lekarskich oraz przyjęć na szpitalny oddział ratunkowy w przebiegu tego schorzenia. W wyniku szybkiego przeglądu nie odnaleziono żadnej publikacji opisującej wykorzystanie zasobów medycznych u chorych z zespołem Dravet, natomiast odnaleziono kilka publikacji opisujących prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu oszacowanie kosztów leczenia padaczki w Polsce (*Majkowski 2007, Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2011, Majkowska-Zwolińska 2008*), 3 prace, w których populację docelową stanowiły dzieci (*Ali 2014, Guerrini 2001, Prpić 2009*) oraz 9 prac obejmujących chorych w różnym wieku na padaczkę (*Swingler 1994, Jacoby 1998, De Zèlivourt 2000, Heaney 2000, Tetto 2002, Beghi 2004, Bolin 2012, Bolin 2014 i Bolin 2015*).

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano polskie badanie *Majkowski 2010*, dotyczące bezpośrednich i pośrednich kosztów padaczki w Polsce. W wyniku przeglądu referencji tej pracy zidentyfikowano kolejne publikacje będące częścią tego polskiego projektu, w których szczegółowo scharakteryzowano populację chorych z padaczką w Polsce. W związku z tym opis polskiej populacji chorych na padaczkę wykonano w oparciu o badanie *Majkowska--Zwolińska 2011* odnalezione w ramach przeglądu oraz prace dodatkowe pochodzące z przeglądu referencji. W 2006 roku w 19 ośrodkach zajmujących się leczeniem padaczki w Polsce przeprowadzono prospektywne badanie obserwacyjne w populacji 1 019 chorych na padaczkę w wieku od 3 miesięcy do 82 roku życia. W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy włączano do badania kolejno zgłaszających się pacjentów. Następnie podczas kolejnych 5 wizyt odbywających się w trzymiesięcznych odstępach lekarze wypełniali kwestionariusze dotyczące przebiegu choroby na podstawie informacji od pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze cechy demograficzne, społeczne i medyczne 1 019 chorych na padaczkę włączonych do wieloośrodkowego polskiego badania kosztów padaczki.

Tabela 96. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do wielośrodkowego polskiego badania kosztów padaczki (Majkowski 2007, Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2011).

Parametr		Wartość
Całkowita liczba chorych objętych badaniem		1 019
Liczba chorych objętych badaniem z wyłączeniem chorych z ośrodka we Lwowie		969
Liczba pacjentów po 3 miesiącach obserwacji		857
Liczba pacjentów po 6 miesiącach obserwacji		842
Liczba pacjentów po 9 miesiącach obserwacji		791
Liczba pacjentów po 12 miesiącach obserwacji		772
Wiek chorych	całkowita liczba chorych objętych badaniem	od 3 miesięcy do 82 lat średnia: 27,82 lat, mediana: 26 lat
	chorzy objęci pełną roczną obserwacją	od 0,5 roku do 82 lat średnia: 27,3 lat, mediana: 25 lat
Udział kobiet	całkowita liczba chorych objętych badaniem	53,% (549 z 1 019)
	chorzy objęci pełną roczną obserwacją	54,4% (420 z 772)
Czas trwania padaczki		średnia: 12,4 lat, mediana: 9 lat
Liczba rodzajów napadów na chorego		1,51/chory
Udziały napadów	odogniskowe	76,8%
	pierwotne uogólnione, nieświadomości, miokloniczne	21,4%
	niesklasyfikowane	1,8%

W ramach powyższego badania określano częstość hospitalizacji oraz interwencji pogotowia ratunkowego w okresie rocznej obserwacji. Ogółem wśród 772 chorych z padaczką hospitalizowano 150 osób (19,4%), łączna liczba hospitalizacji wyniosła 215 co odpowiada częstości 1,43 hospitalizacji na osobę. W grupie 150 hospitalizowanych osób w ciągu roku liczba napadów wyniosła średnio 14,26/osobę w populacji kobiet oraz 111,21/osobę w populacji mężczyzn (w populacji mężczyzn u czterech chorych liczba napadów znacznie odbiegała od tendencji ogólnej – po wyłączeniu z obliczeń tych skrajnych wypadków, średnia liczba napadów wynosiła 22,3 na osobę). W ramach badania wykazano również zależność między liczbą hospitalizacji, a częstością napadów. Biorąc pod uwagę napady wtórne uogólnione oraz pierwotne toniczno-kloniczne występujące jako jeden rodzaj oraz jako napady mieszane u chorych hospitalizowanych wystąpiły łącznie 8 053 napady, co odpowiada

średniej rocznej liczbie napadów w tej grupie pacjentów na poziomie 54,1 na osobę (w populacji nie-hospitalizowanej – 18,6 na osobę). W badaniu wykazano również zależność między częstością napadów w grupie chorych hospitalizowanych, a ilością hospitalizacji przypadających na osobę. Średnia liczba hospitalizacji przypadających na jednego chorego w podgrupie chorych bez napadów wyniosła 1,196, w podgrupie z liczbą napadów równą od 1 do 6 na rok – 1,249 oraz w populacji chorych z liczbą napadów w czasie roku przewyższającą 6 – 1,733. W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące hospitalizacji w populacji chorych z padaczką z roczną obserwacją (Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).

Poza podgrupą pacjentów z ukończoną roczną obserwacją ze względów metodycznych analizę materiału zebranego w ramach polskiego badania przeprowadzono również w podgrupie pacjentów liczącej 857 chorych z niepełną, a jedynie 3-, 6- lub 9-miesięczną obserwacją. Ogółem wśród 857 chorych z podgrupy obserwowanej krócej niż rok hospitalizowano 167 (19,4%) osób, łączna liczba hospitalizacji wyniosła 242 co odpowiada częstości 1,45 hospitalizacji na osobę (Majkowska-Zwolińska 2008).

Tabela 97. Hospitalizacja w populacji chorych z padaczką w Polsce (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).

Parametr	Wartość	
<b>Roczna obserwacja</b>		
Udział chorych hospitalizowanych	19,4% (150 z 772 chorych)	
Łączna liczba hospitalizacji	215, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 związanych z napadem padaczkowym</li> <li>• 98 związanych z padaczką</li> <li>• 96 niezwiązanych z padaczką</li> </ul>	
Częstość hospitalizacji na chorego hospitalizowanego na rok	Populacja całkowita	1,433 (= 215/150)
	brak napadów	1,196 (= 67/56)
	od 1 do 6 napadów na rok	1,294 (= 44/34)
	powyżej 6 napadów na rok	1,733 (= 104/60)
Częstość hospitalizacji na chorego na rok	Populacja całkowita	0,2785 (=215/772)
	brak napadów	0,2279 (= 67/294)
	od 1 do 6 napadów na rok	0,2304 (= 44/191)
	powyżej 6 napadów na rok	0,3624 (= 104/287)
	powyżej 1 napadu na rok	0,3096 (= 148/478)

Parametr	Wartość	
Koszt hospitalizacji na chorego hospitalizowanego na rok	brak napadów	2 345,05 zł
	od 1 do 6 napadów na rok	3 267,90 zł
	powyżej 6 napadów na rok	4 160,40 zł
	powyżej 1 napadu na rok	3 280,40 zł
Częstość napadów w grupie chorych hospitalizowanych na chorego na rok	ogółem	54,1
	kobiety	14,26 (od 0 do 360)
	mężczyźni	111,21 (od 0 do 3 040)*
Liczba hospitalizacji w poszczególnych oddziałach	neurologia: 65	Ginekologia i położnictwo: 38
	neurochirurgia: 20	Psychiatria: 11
	chirurgia: 18	OIOM: 3
	pediatria: 12	Wewnętrzny: 11
	zakaźny: 8	Reumatologia: 3
	neuropsychiatria: 6	Pulmonologia: 4
	kardiologia; 3	Onkologia: 1
	laryngologia: 3	Ortopedia: 4
	rehabilitacja: 4	Okulistyka: 1
<b>3-, 6-, 9-miesięczna obserwacja</b>		
Udział chorych hospitalizowanych	19,4% (167 z 857 chorych)	
Łączna liczba hospitalizacji	242	
Częstość napadów w grupie chorych hospitalizowanych na chorego na rok	1,4 (= 242/167)	

\* u czterech chorych płci męskiej liczba napadów znacznie odbiegała od tendencji ogólnej (powyżej 2 odchyżeń standardowych) – to po wyłączeniu z obliczeń tych skrajnych przypadków, średnia liczba napadów zmniejszyła się u mężczyzn do 22,3 na osobę

Koszty hospitalizacji w podgrupie chorych, u których nie występowały napady wynosiły 2 345,05 zł w przeliczeniu na chorego, u pacjentów z 1-6 napadów na rok koszt hospitalizacji średnio na chorego wyniósł 3 267,90 zł, natomiast w podgrupie chorych, u których odnotowano powyżej 6 napadów w ciągu roku średni koszt hospitalizacji był równy 4 160,40 zł na chorego na rok.

W podgrupie chorych z roczną obserwacją (n =774) pogotowie ratunkowe udzieliło pomocy 78 (10,1%) chorym podczas 137 interwencji, natomiast w podgrupie chorych z niepełną roczną obserwacją (n=857) z pomocy pogotowia ratunkowego skorzystało 151 razy 88 (10,3%) pacjentów. Liczba

interwencji na jednego chorego wyniosła odpowiednio 1,75 oraz 1,7 (w przeliczeniu wyłącznie na pacjentów korzystających z interwencji pogotowia ratunkowego tj. odpowiednio 78 i 88 chorych). Nie odnotowano różnic między grupami zależnych od miejsca gdzie udzielono pomocy – u około połowy chorych interwencja odbyła się w domu a u pozostałych chorych poza domem. Blisko 80% interwencji pogotowia ratunkowego spowodowanych było napadem padaczkowym, a u 7,3% związanych było z padaczką. W populacji chorych z roczną obserwacją 160 pacjentów zgłosiło się do izby przyjęć bądź zostali przywiezieni przez pogotowie ratunkowe, z kolei w podgrupie chorych z niepełną roczną obserwacją było to 175 chorych. Chorym tym udzielono odpowiednio 221 i 240 interwencji. Wskaźnik udzielania pomocy na jednego chorego wynosił 1,38 (chorzy z roczną obserwacją) i 1,37 (chorzy z 3-, 6- lub 9-miesięczną obserwacją).

*Tabela 98. Interwencje pogotowia ratunkowego i zgłoszenia do izby przyjęć w populacji chorych z padaczką w Polsce – roczna obserwacja (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).*

Parametr	Wartość
<b>Roczna obserwacja</b>	
Liczba chorych, z interwencją pogotowia ratunkowego	78
Liczba interwencji	137, w tym <ul style="list-style-type: none"> <li>• w domu: 64;</li> <li>• w innym miejscu: 73</li> </ul>
Częstość interwencji pogotowia ratunkowego na chorego na rok	1,75 (= 137/78)
Liczba pacjentów, którzy zgłosili się do izby przyjęć, bądź zostali przywiezieni przez pogotowie ratunkowe	160
Liczba zgłoszeń do izby przyjęć	221
Częstość zgłoszeń do izby przyjęć na chorego przyjętego na rok	1,38 (= 221/160)
Częstość zgłoszeń do izby przyjęć na chorego na rok	0,29 (=221/772)
<b>3-, 6-, 9-miesięczna obserwacja</b>	
Liczba chorych, z interwencją pogotowia ratunkowego	88
Liczba interwencji	151, w tym <ul style="list-style-type: none"> <li>• w domu: 69;</li> <li>• w innym miejscu: 82</li> </ul>
Częstość interwencji pogotowia ratunkowego na chorego na rok	1,7 (= 151/88)
Liczba pacjentów, którzy zgłosili się do izby przyjęć, bądź zostali przywiezieni przez pogotowie ratunkowe	175
Liczba zgłoszeń do izby przyjęć	240
Częstość zgłoszeń do izby przyjęć na chorego na rok	1,37 (= 240/175)



W kolejnej pracy, *Majkowski 2009*, będącej częścią polskiego projektu badań oceniających roczne całkowite koszty padaczki przedstawiono dane dotyczące wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych w populacji chorych na padaczkę. W ciągu roku 772 chorych łącznie odbyło 6 509 wizyt ambulatoryjnych u 33 specjalistów z różnych dziedzin nauk medycznych. Średnio na jednego chorego przypadało 8,43 wizyt na rok. W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych na padaczkę w Polsce (*Majkowski 2009*).

*Tabela 99. Wizyty ambulatoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009).*

Parametr	Wartość	
Liczba wizyt ambulatoryjnych poszczególnych specjalności	łącznie: 6 509	Inni specjaliści: 315
	neurologia-epileptologia: 4 253	medycyna rodzinna: 1 054
	ginekologia i położnictwo: 256	stomatologia: 165
	psychiatria: 128	Interna: 122
	chirurgia: 60	ortopedia: 58
	okulistyka: 57	kardiologia: 41
Częstość wizyt ambulatoryjnych na pacjenta na rok	8,43 (= 6 509/772)	

W ciągu roku badania diagnostyczne przeprowadzono u 541 (70%) chorych. Łącznie w tej podgrupie wykonano 1 041 badań diagnostycznych - średnio 1,92 na chorego. W przeliczeniu na wszystkich pacjentów objętych rocznym okresem obserwacji średnia liczba badań diagnostycznych w przeliczeniu na chorego wynosiła 1,35. Natomiast w ciągu roku u 536 (69,4%) wykonano 5 391 badań laboratoryjnych, co w przeliczeniu na jednego chorego daje średnio 10 badań laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę wszystkich 772 chorych – 6,98 badania (*Majkowski 2009*). W Tabeli 100 przedstawiono dane dotyczące badań diagnostycznych oraz laboratoryjnych w populacji chorych na padaczkę (*Majkowski 2009*).

*Tabela 100. Badania diagnostyczne i laboratoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009).*

Parametr	Wartość	
Liczba badań diagnostycznych	łącznie: 1 041	EEG: 737
	MR/CT: 134	Pozostałe: 170
Częstość badań diagnostycznych na pacjenta na rok	ogółem	1,35 (= 1 041/772)
	wyłącznie w populacji chorych, u których przeprowadzono badanie diagnostyczne	1,92 (=1 041/541)

Parametr	Wartość	
Liczba badań laboratoryjnych	łącznie: 5 391	biochemiczne: 3 767
	hematologiczne: 1 012	analityczne: 311
	koagulologiczne: 133	endokrynologiczne: 115
	serologiczne: 27	immunologiczne: 10
	histopatologiczne: 10	bakteriologiczne: 3
	pozostałe: 3	
Częstość badań laboratoryjnych na pacjenta na rok	ogółem	6,98 (=5 391/772)
	wyłącznie w populacji chorych, u których przeprowadzono badanie laboratoryjne	10,0 (= 5 391/536)

Dane o wykorzystaniu zasobów opieki zdrowotnej w populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę odnaleziono w trzech publikacjach: *Ali 2014*, *Guerrini 2001* oraz *Prpić 2009*.

Włoskie badanie *Guerrini 2001* zostało przeprowadzone w celu ustalenie kosztów bezpośrednich padaczki u dzieci w zależności od czasu trwania choroby oraz stopnia zaawansowania w trzech typach placówek opieki zdrowotnej (szpital kliniczny, szpital ogólny oraz opieka ambulatoryjna). Do badania włączono dzieci i młodzież, ze zdiagnozowaną padaczką, którzy wyrazili chęć kontynuowania leczenia w tej samej placówce. Następnie populację chorych na padaczkę, podzielono na 4 podgrupy: chorzy z nowo zdiagnozowaną chorobą (NZ, z ang. *newly diagnosed patients*), chorzy z remisją choroby (RE, z ang. *patients with epilepsy in remission*), chorzy z aktywną padaczką nie lekooporną (AP, z ang. *patients with active non-drug-resistant epilepsy*) oraz pacjenci z padaczką lekooporną (LO, z ang. *patients with drug-resistant epilepsy*). Łącznie do badania włączono 189 chorych, w wieku od 4 miesięcy do 21 lat.

Tabela 101. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania *Guerrini 2001*

	Podgrupy chorych na padaczkę					
	NZ	RE	AP	LO	łącznie	
Liczebność	63	63	21	42	189	
Udział chłopców	47,6%	50,8%	47,6%	57,1%	50,8%	
Udział chorych w wieku	< 5 lat	38,1%	9,5%	9,5%	14,3%	20,1%
	5-14 lat	55,6%	66,7%	71,4%	64,3%	63,0%
	>14 lat	6,3%	23,8%	19,0%	21,4%	16,9%
Typ napadów	częściowe (z ang. <i>partial</i> )	41,3%	52,4%	66,7%	46,3%	42,2%

		Podgrupy chorych na padaczkę				
		NZ	RE	AP	LO	łącznie
	uogólnione (z ang. <i>generalized</i> )	49,2%	44,4%	33,3%	45,2%	45,0%
	nieokreślone (z ang. <i>undetermined</i> )	4,8%	1,6%	-	7,1%	3,7%
	specjalne (z ang. <i>special</i> )	4,8%	1,6%	-	-	2,1%

NZ: chorzy z remisją choroby;

RE: chorzy z remisją;

AP: chorzy z aktywną padaczką nie lekooporną ;

LO: pacjenci z padaczką lekooporną.

W czasie 12 miesięcznego okresu obserwacji chorzy lub ich opiekunowie opisywali dokładny przebieg choroby, z uwzględnieniem częstości napadów, badań diagnostycznych i laboratoryjnych, wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji.

Tabela 102. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (Guerrini 2001).

Świadczenie*	Podgrupy chorych na padaczkę			
	NZ	RE	AP	LO
Morfologia krwi (z ang. <i>blood cel count</i> )	2,3	1,4	2,3	4,0
Transaminazy (z ang. <i>transaminases</i> )	1,9	1,1	1,4	3,9
Stężenie leków (z ang. <i>plasma drug concentrations</i> )	2,0	1,3	1,6	2,6
EEG (z ang. <i>electroencephalography</i> )	3,2	1,8	2,0	3,5
Konsultacje medyczne (z ang. <i>medical consultations</i> )	5,3	4,6	4,4	7,9
Hospitalizacje (z ang. <i>no. hospital admissions</i> )	0,7	0,1	0,3	0,8
Hospitalizacje na oddziale dziennym (z ang. <i>no. day-hospital admissions</i> )	1,0	0,6	0,6	2,0

\* częstości przedstawiono w przeliczeniu na wszystkich chorych na padaczkę z poszczególnych podgrup. Przykładowo częstość EEG w podgrupie LO wynoszącą 3,5 stanowi iloraz liczby badań EEG (n = 148) oraz liczebności podgrupy LO (n = 42);

NZ: chorzy z remisją choroby;

RE: chorzy z remisją;

AP: chorzy z aktywną padaczką nie lekooporną ;

LO: pacjenci z padaczką lekooporną.

W kolejnej pracy populację docelową stanowiły dzieci urodzone między 1 styczniem 1988 roku, a 30 listopadem 2004 roku u których zdiagnozowano padaczkę, zdefiniowaną zgodnie z wytycznymi *International League Against Epilepsy* z 1989 roku oraz z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób (sekcja G40). Poza tym chory musiał mieć przepisany przynajmniej jeden lek przeciwpadaczkowy. Dokumentacje medyczne oraz socjodemograficzne zostały zaczerpnięte z bazy *The Health Improvement Network* (THIN) w której gromadzone są dane pochodzące od 255 lekarzy ogólnych (z ang. *general practitioners*) w Wielkiej Brytanii. W 2004 roku w bazie THIN znajdowały się dane około 3,2 mln pacjentów, co stanowiło 5,3% populacji Wielkiej Brytanii. W bazie THIN gromadzone są informacje o

anonimowych pacjentach dotyczące demografii, diagnoz medycznych, recept, wyników badań laboratoryjnych i diagnostycznych oraz hospitalizacji. W ramach analizy *Ali 2014* spośród 528 760 dzieci i młodzieży padaczkę zidentyfikowano u 2 020 chorych, z czego u 798 schorzenie to zostało nowo zdiagnozowane.

*Tabela 103. Liczebność populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii z badania Ali 2014.*

Świadczenie*	Czas od diagnozy padaczki							
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	6 lat	7 lat	8 lat
Liczebność populacji	789	754	653	530	400	319	223	175

Populację docelową stanowili w 56% (444 z 789) chłopcy, a wiek w momencie diagnozy padaczki wynosił od 1 dnia życia do 15,5 roku życia (średnio: 5,6 lat, SD: 3,8 lat). W poniższej tabeli zebrano materiały dotyczące wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w zależności od czasu jaki minął od diagnozy (*Ali 2014*).

*Tabela 104. Częstość wizyt lekarskich i ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii średnio w przeliczeniu na chorego na rok (Ali 2014)\*.*

Świadczenie*	Czas od diagnozy padaczki								
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	6 lat	7 lat	8 lat	
Lekarz ogólny (z ang. <i>general practitioner</i> )	2,28	0,94	0,83	0,77	0,73	0,64	0,65	0,78	
Wizyty ambulatoryjne (z ang. <i>outpatient</i> )	0,34	0,25	0,18	0,23	0,21	0,13	0,19	0,15	
Hospitalizacje (z ang. <i>inpatient</i> )	0,10	0,07	0,08	0,06	0,11	0,05	0,05	0,05	
Szpitalny oddział ratunkowy (z ang. <i>accident and emergency</i> )	0,09	0,08	0,09	0,05	0,09	0,09	0,15	0,13	
Badania diagnostyczne	CT	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
	EEG	0,012	0,03	0,04	0,04	0,04	0,02	0,05	0,03
	MRI	0,08	0,03	0,01	0,04	0,02	0,03	0,04	0,03
Badania hematologiczne (z ang. <i>Blood chemistry tests</i> )	0,05	0,04	0,03	0,04	0,02	0,03	0,01	0,03	
Liczba przepisanych leków przeciwpadaczkowych	11,40	12,45	12,03	12,18	12,29	12,06	12,05	12,00	

\* częstości przedstawiono w przeliczeniu na wszystkich chorych na padaczkę z poszczególnych podgrup.

Prospektywne badanie (analiza typu „*bottom-up*”) *Prpić 2009* miało na celu oszacowanie bezpośrednich kosztów leczenia dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Chorwacji. Populację docelową stanowili pacjenci oddziału neurologicznego i pediatrycznego (z ang. *the Department of Paediatrics and Department of Neurology*) w Uniwersyteckim Szpitalu w Rijeka (z ang. *University Hospital Centre Rije-*

ka) - drugiego pod względem wielkości szpitala w Chorwacji. Dane o chorych zostały zebrane w czasie 2 okresów obserwacyjnych: kwiecień 2002-kwiecień 2003 oraz sierpień 2003-sierpień 2004. W ramach badania 88 dzieci było prospektywnie obserwowane przez okres jednego roku, z czego ostatecznie do badania włączono 69 dzieci, w wieku od 3 miesięcy do 18 lat.

Tabela 105. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Prpić 2009.

		Liczebność
Liczebność populacji całkowitej		69
Liczba chłopców		40
Wiek	≤ 5 lat	18
	6-10 lat	33
	11-18 lat	18
Typ napadów	częściowe	41
	uogólnione	26
	niesklasyfikowane	2

W poniższej tabeli przedstawiono częstość hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji dzieci chorych na padaczkę z wyszczególnieniem wieku oraz rodzaju napadów.

Tabela 106. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Prpić 2009\*.

		Hospitalizacja	Wizyty ambulatoryjne
Wiek	≤ 5 lat	1,72	5,39
	6-10 lat	1,09	3,12
	11-18 lat	1,06	3,39
Typ napadów	częściowe	1,37	3,90
	uogólnione	1,04	3,73
	niesklasyfikowane	1,50	2,00
Ogółem		1,25	3,78

\* częstości przedstawiono w przeliczeniu na wszystkich chorych włączonych do badania. Do badania włączano pacjentów hospitalizowanych.

Dane dotyczące wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w populacji dorosłych chorych na padaczkę w różnych krajach europejskich odnaleziono w następujących publikacjach: *Swingler 1994, Jacoby 1998, De Zèlivourt 2000, Heaney 2000, Tetto 2002, Beghi 2004, Bolin 2012, Bolin 2014 i Bolin 2015*.

W ramach najstarszego z odnalezionych badań w 1991 roku przeanalizowano dane 303 chorych na padaczkę leczonych w *Dundee Royal Infirmary* w Szkocji w celu oszacowania bezpośrednich kosztów leczenia padaczki. Średni wiek chorych włączonych do analizy wynosił 37 lat, a mężczyźni stanowili 52% populacji (*Swingler 1994*).

*Tabela 107. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Swingler 1994.*

Parametr	Wartość parametru	
Liczebność	303	
Liczba mężczyzn	157	
Wiek	Średni: 37 lat, zakres: 7-79 lat	
Typ napadów	częściowy prosty (z ang. <i>simple partial</i> )	18,8%
	częściowy złożony (z ang. <i>complex partial</i> )	32,0%
	uogólnione toniczno-kloniczne lub częściowe wtórnie uogólnione (z ang. <i>generalized tonic-clonic or partial with secondary generalization</i> )	76,9%
	niesklasyfikowane (z ang. <i>unclassified</i> )	8,3%

Na potrzeby oszacowania wydatków na leczenie padaczki przeanalizowano dostępne dane dotyczące wszystkich chorych włączonych do badania oraz wykonano przegląd 244 (80%) kart szpitalnych w celu oszacowania liczby wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, badań diagnostycznych oraz przyjmowanych leków. Natomiast informacje o pozostałych wizytach szpitalnych oraz wizytach u lekarza ogólnego zebrano podczas badania ankietowego przeprowadzonego wśród 215 (71%) chorych.

*Tabela 108. Częstość hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Swingler 1994.*

Parametr	Częstość
Wizyta u lekarza ogólnego (z ang. <i>general practice</i> )	5,73
Wizyta ambulatoryjna (z ang. <i>outpatient visit</i> )	2,52*
Badania biochemiczne (z ang. <i>biochemical investigations</i> )	1,70^
EEG (z ang. <i>electroencephalography</i> )	1,12^^
Tomografia komputerowa (z ang. <i>radiological investigations</i> )	1,03#

- \* oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 244 chorych odbyło 616 wizyt);  
 ^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 122 chorych wykonano 208 badań);  
 ^^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 51 chorych wykonano 57 badań);  
 # oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 36 chorych wykonano 37 badań).

W kolejnym przekrojowym badaniu *Jacoby 1998* populację docelową stanowili chorzy na padaczkę, u których wystąpiły napady w ciągu ostatnich 2 lat lub nie stwierdzono napadów (z powodu przyjmowania leków przeciwpadaczkowych). Dane o pacjentach zostały zebrane za pośrednictwem losowo wybranych 31 lekarzy ogólnych z grupy 519 lekarzy z *Mersey Health Region* w Wielkiej Brytanii po stratyfikacji względem lokalizacji (wieś/miasto) oraz wielkości przychodni. Do badania włączono 1 341 chorych na padaczkę, w tym 151 dzieci poniżej 16 roku życia. Dane dotyczące przebiegu klinicznego choroby zostały zaczerpnięte od lekarzy ogólnych, natomiast informacje o liczbie hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz zużyciu leków przeciwpadaczkowych zebrano za pośrednictwem kwestionariuszy uzupełnianych przez chorych na padaczkę lub przez ich opiekunów. Wszystkie dane zostały zebrane w 1993 roku.

*Tabela 109. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, interwencji pogotowani ratunkowego oraz wizyt u lekarza ogólnego w populacji dzieci i dorosłych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na roku z Jacoby 1998.*

	Dzieci (< 16 lat)	Dorośli
Liczebność populacji	151	1 190
Poradnia ambulatoryjna (z ang. <i>treated at a hospital as an outpatient</i> )	2,8	0,7
Hospitalizacja (z ang. <i>inpatient hospital admissions</i> )	0,3	0,1
Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. <i>hospital accident and emergency department</i> )	0,4	0,3
Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. <i>GP</i> )	2,9	1,6

Natomiast do prospektywnego francuskiego badania obserwacyjne CAROLE włączano chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką. Specjaliści z dziedziny neurologii i neuropedii zostali zobowiązani do włączenia wszystkich kolejnych pacjentów z padaczką przyjętych w okresie od 1 maja 1995 roku do 30 czerwca 1996 roku (*De Zèlivourt 2000*). W poniższej tabeli przedstawiono cechy demograficzne populacji chorych z badania CAROLE.

*Tabela 110. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania De Zèlivourt 2000.*

Parametr	Podgrupy wiekowe chorych na padaczkę		
	1 miesiąc – 15 lat	>15-60 lat	> 60 lat
Udział kobiet	49%	44%	47%
Średni wiek chorych	7 lat	31 lat	70 lat

Parametr	Podgrupy wiekowe chorych na padaczkę			
	1 miesiąc – 15 lat	>15-60 lat	> 60 lat	
Liczebność pacjentów	Follow-up 1 rok	717	870	169
	Follow-up 2 lata	633	696	135

Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w populacji chorych na padaczkę we Francji włączonych do badania CAROLE, z wyszczególnieniem grup wiekowych w pierwszym i drugim roku obserwacji wyszczególniono w poniższej tabeli.

Tabela 111. Częstość wizyt ambulatoryjnych we Francji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (De Zélivourt 2000).

Parametr	Podgrupy wiekowe chorych na padaczkę*			
	1 miesiąc – 15 lat	>15-60 lat	> 60 lat	
1 rok obserwacji	Poradnia neurologiczna	3,6	3,5	3,1
	Pozostałe poradnie	6,4	6,1	7,6
2 rok obserwacji	Poradnia neurologiczna	1,6	1,4	1,8
	Pozostałe poradnie	2,4	3,1	7,8

\* częstość przedstawiono w przeliczeniu na populację chorych, którzy skorzystali z określonej usługi medycznej.

Kolejną publikacją, w której zostały przedstawione dane dotyczące wykorzystania zasobów opieki medycznej w populacji chorych na padaczkę, w tym przypadku, nowo zdiagnozowanych, przedstawiono w analizie minimalizacji kosztów Heaney 2000, mającej na celu porównanie terapii czterema lekami przeciwpadaczkowymi (lamotrygina, karbamazepina, fenytoina, walproinian) w krajach europejskich. Zużycie zasobów opieki medycznej w każdym z krajów zostało ustalone w czasie paneli eksperckich. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wykorzystanie zasobów opieki medycznej w pierwszym roku od diagnozy padaczki w poszczególnych krajach z uwzględnieniem możliwych sposobów leczenia.

Tabela 112. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań laboratoryjnych i diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na rok z badania Heaney 2000.

	Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. GP visits)	Wizyty specjalistyczne (z ang. specialist visits)	Badania laboratoryjne (z ang. lab tests)	Stężenie leków (z ang. serum AED determination)	Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. A&E admissions)
<b>Kontynuacja leczenia 1 linii: monoterapia</b>					
Belgia	4	2	1	2	0,1
Czechy	4	6	1	0,5	0
Francja	1,5	2,5	1	0	0,15



	Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. <i>GP visits</i> )	Wizyty specjali- styczne (z ang. <i>specialist visits</i> )	Badania laborato- ryjne (z ang. <i>lab tests</i> )	Stężenie leków (z ang. <i>serum AED determination</i> )	Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. <i>A&amp;E admissions</i> )
Włochy	6	3	1	1,5	0,01
Holandia	1	4	1	0	0,01
Polska	4	3,5	1,375	zmienna	1,7
Portugalia	5	2,5	0,5	0,25	0,44
Hiszpania	1	3	1	1	0
Szwecja	0,5	2	1,5	zmienna	0,05
Szwajcaria	zmienna	2,5	3	1	0,25
Turcja	0	3	2	1	0
Wielka Bryta- nia	3	2	1	1	0
<b>Niepowodzenia 1 linii leczenia (monoterapia) → leczenia 2 linii (monoterapia)</b>					
Belgia	4	2	1	2	0,1
Czechy	4	6	1	0,5	0
Francja	1,5	3	1	0	0,15
Włochy	6	3	1	1,5	0,01
Holandia	2	7	1	0	0,01
Polska	4	4	1,375	zmienna	1,7
Portugalia	5	3,5	0,5	0,25	0,44
Hiszpania	1	4	1	Z	0
Szwecja	0,5	3,5	1,5	zmienna	0,05
Szwajcaria	zmienna	2,5	3	1	0,25
Turcja	0	4	2	1	0
Wielka Bryta- nia	3	2	1	1	0
<b>Niepowodzenia 1 linii leczenia (monoterapia) → leczenia 2 linii (monoterapia) → niepowodzenia 2 linii leczenia → polite- rapia</b>					
Belgia	6	4	2	2	1
Czechy	5	12	2	2	0,01
Francja	1,5	3,5	1,5	0,5	0,15
Włochy	6	4	1	3	0,10
Holandia	2	6	2	0	0,20

	Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. <i>GP visits</i> )	Wizyty specjali- styczne (z ang. <i>specialist visits</i> )	Badania laborato- ryjne (z ang. <i>lab</i> <i>tests</i> )	Stężenie leków (z ang. <i>serum AED</i> <i>determination</i> )	Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. <i>A&amp;E admissions</i> )
Polska	5,75	5,75	2,7	zmiennie	1,7
Portugalia	5	5	1	0,5	0,44
Hiszpania	2	5	3,5	2	1
Szwecja	0	4	1,5	zmiennie	0,08
Szwajcaria	zmienna	5	3	3	0,25
Turcja	0	6	3	1	0,01
Wielka Bryta- nia	4	4	1	1	0,3
<b>Niepowodzenia 1 linii leczenia (monoterapia) → politerapia</b>					
Belgia	6	4	1	2	1
Czechy	5	12	2	2	0,01
Francja	1,5	3,5	1,5	0,5	0,3
Włochy	6	4	1	3	0,1
Holandia	2	6	2	0	0,2
Polska	5,75	5,75	2,7	zmiennie	1,7
Portugalia	5	5	1	0,5	0,44
Hiszpania	2	5	3,5	2	1
Szwecja	0	4	1,5	zmiennie	0,08
Szwajcaria	zmiennie	5	3	3	0,010,25
Turcja	0	6	3	1	0,01
Wielka Bryta- nia	4	3	1	1	0,3

Celem włoskiego badania *Tetto 2002* było oszacowanie kosztów leczenia padaczki. W okresie od 17 października 1996 roku do 17 listopada 1997 roku do badania włączano kolejnych pacjentów z padaczką z 14 ośrodków we Włoszech (6 szpitali uniwersyteckich i 8 szpitali ogólnych). Chorzy zakwalifikowani do badania zostali podzielni na 6 podgrup:

- nowozdiagnozowanych (NZ, z ang. *Newly diagnosed*);
- z remisją (RE, z ang. *Remission*): chorzy bez napadów w okresie  $\geq 2$  lat;

- z remisją lub ze sporadycznymi napadami (SN, z ang. *Occasional seizures*): chorzy bez napadów w okresie od 1 do 2 lat lub ze sporadycznymi napadami;
- z aktywną padaczką, nie lekooporną (AP, z ang. *Active non-drug-resistant seizures*): chorzy z nawracającymi napadami wymagający zmiany terapii;
- z padaczką lekooporną (LO, z ang. *Drug-resistant seizures*): chorzy z nawracającymi napadami, u których w opinii personelu medycznego nie nastąpi poprawa pomimo zmiany terapii;
- kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego (ZCh, z ang. *Surgical candidates*): chorzy z padaczką lekooporną kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego.

Poza podgrupą chorych z padaczką nowo zdiagnozowaną, w celu uniknięcia nieprawidłowości związanych z klasyfikacją, do badania włączano wyłącznie chorych, u których choroba trwała co najmniej 2 lata. Do badania włączono 525 chorych na padaczkę w wieku od 4 miesięcy do 87 lat.

Tabela 113. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Tetto 2002.

		Podgrupy chorych na padaczkę						Łącznie
		NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	
Liczebność		70	131	108	101	107	8	525
Udział mężczyzn		40%	45%	50%	42%	49%	53%	46%
Wiek	< 1 roku	2%	-	-	-	-	-	< 1%
	1-3 lat	7%	-	3%	11%	4%	-	4%
	4-14 lat	37%	18%	24%	15%	13%	-	20%
	15-34 lat	37%	58%	46%	48%	52%	62%	50%
	35-54 lat	13%	19%	16%	20%	22%	38%	19%
	> 54 lat	4%	5%	11%	6%	9%	-	7%
Czas trwania choroby	< 2 lat	74%	18%	1%	4%	8%	3%	13%
	2-3 lat	7%	58%	9%	26%	10%	5%	12%
	4-5 lat	6%	19%	17%	16%	8%	2%	10%
	> 5 laty	13%	5%	73%	54%	74%	90%	65%
Częściowa (z ang. <i>partial</i> ):								68%
Idiopatyczna (z ang. <i>idiopathic</i> )		3%	7	3	3	-	-	3%
Kryptogenna (z ang. <i>cryptogenic</i> )		37	36	34	30	20	37	31%

	Podgrupy chorych na padaczkę						łącznie
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	
Symptomatyczna (z ang. <i>symptomatic</i> )	16	15	30	46	58	63	34%
Uogólniona (z ang. <i>generalized</i> )							25%
Idiopatyczna (z ang. <i>idiopathic</i> )	26	34	20	10	5	-	19%
Symptomatyczna / kryptogenna (z ang. <i>symptomatic/cryptogenic</i> )	3	1	2	2	9	-	4%
Symptomatyczna (z ang. <i>symptomathic</i> )	-	-	-	2	6	-	2%
Nieokreślona (z ang. <i>undetermined</i> )							4%
Z częściowymi lub uogólnionymi napadami (z ang. <i>with partial and generalized seizures</i> )	-	-	-	-	-	1%	<1 %
Bez jednoznacznych częściowych lub uogólnionych napadów (z ang. <i>without unequivocal partial or generalized seizures</i> )	7%	5%	5%	4%	-	-	4%
Specjalna (z ang. <i>special</i> )	-	1%	-	-	-	-	< 1%
Nie sprecyzowano	8%	1%	6%	3%	1%	-	2%

NZ: chorzy nowozdiagnozowani;

RE: chorzy z remisją;

SN: chorzy z remisją lub ze sporadycznymi napadami;

AP: chorzy z aktywną padaczką, nie lekooporną;

LO: chorzy z padaczką lekooporną;

ZCh: chorzy kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego.

Wszyscy chorzy włączeni do badania oraz personel medyczny zobowiązani byli do notowania informacji związanych z przebiegiem leczenia, np. liczby wizyt lekarskich i konsultacji telefonicznych, czas ich trwania czy rodzaj wykonywanych badań laboratoryjnych i diagnostycznych przez 12 miesięcy.

Tabela 114. Częstość wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Tetto 2002.

	Podgrupy chorych na padaczkę					
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh
Wizyty ambulatoryjne (z ang. <i>Outpatient visits</i> )	2,8	2,3	2,1	3,1	4,3	3,6
Badania laboratoryjne z wyjątkiem oceny stężenia leków przeciwpadaczkowych (z ang. <i>Biomedical assays except for plasma AED levels</i> )	1,1	0,4	0,7	1,3	1,9	1,6
Ocena stężenia leków przeciw padaczkowych (z ang. <i>plasma AED levels</i> )	0,8	0,6	0,5	0,9	1,2	0,3
EEG	1,8	1,3	1,1	1,6	1,3	3,8
CT	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	-
MRI	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,8

Kolejnym włoskim badaniem była publikacja *Beghi 2004*, w której przedstawiono wyniki prospektywnego wielośrodkowego obserwacyjnego badania EPICOS obejmującego 15 centrów medycznych, w których leczeni byli dorośli chorzy na padaczkę w 11 regionach Włoch. Do badania kwalifikowano osoby w wieku powyżej 18 lat z potwierdzoną diagnozą padaczki, którzy byli pod opieką lekarską w danym centrum medycznym przez przynajmniej 2 lata i zostali zbadani w losowo wybranym terminie w czasie 2 miesięcznego okresu rejestracji do badania. Poza tym włączano również dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką. Chorzy zakwalifikowani do badania zostali podzielni na 6 podgrup:

- nowozdiagnozowanych (NZ, z ang. *Newly diagnosed*): chorzy z przynajmniej 2 napadami lub zakończonym procesem diagnostycznym wskazującym na padaczkę;
- z remisją (RE, z ang. *Remission*): chorzy z całkowicie kontrolowaną padaczką ( $\geq 1$  rok od momentu włączenia do badania);
- ze sporadycznymi napadami (SN, z ang. *Occasional seizures*): chorzy ze sporadycznymi napadami, którzy w opinii personelu medycznego nie wymagają zmiany terapii;
- z aktywną padaczką, nie lekooporną (AP, z ang. *Active non-drug-resistant seizures*): chorzy z nawracającymi napadami wymagający zmiany terapii;
- z padaczką lekooporną (LO, z ang. *Drug-resistant seizures*): chorzy z nawracającymi napadami, u których w opinii personelu medycznego nie nastąpi poprawa pomimo zmiany terapii;
- kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego (ZCh, z ang. *Surgical candidates*): chorzy z padaczką lekooporną kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego.

Dane o wykorzystaniu zasobów zdrowotnych tj. częstości wizyt ambulatoryjnych, badań diagnostycznych i laboratoryjnych oraz leków zostały zabrane za pośrednictwem kwestionariusza wypełnianego w czasie wizyt kwartalnych. Do analizy zostało zakwalifikowanych łącznie 631 chorych (318 mężczyzn oraz 313 kobiet), średni wiek wyniósł 40,8 lat (*Beghi 2004*).

Tabela 115. Charakterystyka chorych na padaczkę z badania *Beghi 2004*.

	Podgrupy chorych na padaczkę					
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh
Liczebność	62	158	155	114	128	14
Liczba mężczyzn	37	74	82	48	71	6

		Podgrupy chorych na padaczkę					
		NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh
Wiek	18-39 lat	36	102	94	65	77	10
	40-59 lat	11	37	38	34	42	3
	>59 lat	15	19	22	15	9	1
Napady częściowe (z ang. <i>partial seizures</i> )	proste (z ang. <i>simple</i> )	6	7	18	32	35	4
	złożone (z ang. <i>complex</i> )	8	7	36	51	86	9
	nieświadomość (z ang. <i>absence</i> )	1	3	12	11	8	-
Napady uogólnione (z ang. <i>generalized seizures</i> )	tonicznie-kloniczne (z ang. <i>tonic-clonic</i> )	6	9	28	18	39	4
	miokloniczne/ atoniczne/ akine- tyczne (z ang. <i>myoclonic/ atonic/ akinetic</i> )	-	1	3	2	9	-
	Inne napady	4	1	5	7	16	2
	Brak napadów	43	132	80	21	10	2

NZ: chorzy nowozdiagnozowani;

RE: chorzy z remisją;

SN: chorzy z remisją lub ze sporadycznymi napadami;

AP: chorzy z aktywną padaczką, nie lekooporną;

LO: chorzy z padaczką lekooporną;

ZCh: chorzy kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość badań laboratoryjnych oraz diagnostycznych i hospitalizacji w analizowanej podgrupach chorych na padaczkę z badania *Beghi 2004*.

*Tabela 116. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Beghi 2004.\**

	Podgrupy chorych na padaczkę						łącznie
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	
Podstawowe badania biochemiczne i hematologiczne**	17,85	5,3	12,40	13,20	10,85	20,36	11,16
Ocena stężenia leków przeciwpadaczkowych	2,37	1,0	1,85	2,19	2,04	2,92	1,82
EEG	1,88	1,05	1,61	1,47	1,26	2,93	1,43
CT	0,21	0,05	0,05	0,09	0,05	0,14	0,07
MRI	0,22	0,12	0,09	0,10	0,11	0,29	0,12
ECG	0,18	0,04	0,05	0,12	0,13	0,57	0,10
Pozostałe badania diagnostyczne	0,37	0,14	0,20	0,31	0,32	1,00	0,27
Hospitalizacje	0,16	0,06	0,06	0,13	0,10	0,60	0,10

	Podgrupy chorych na padaczkę						łącznie
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	
Poradnia neurologiczna	2,96	1,77	2,36	2,96	2,89	4,71	2,54
Poradnia internistyczna	0,04	0,02	0,06	0,11	0,08	0,00	0,06
Poradnia psychiatryczna	0,06	0,04	0,04	0,07	0,15	0,07	0,07
Poradnia neurochirurgiczna	0,04	0,01	0,02	0,02	0,02	0,42	0,03
Poradnia kardiologiczna	0,08	0,04	0,01	0,04	0,05	0,07	0,04
Poradnia psychologiczna	-	0,05	0,05	0,16	0,05	0,14	0,07
Pozostałe poradnie	0,22	0,12	0,16	0,33	0,40	0,64	0,25

\* częstość przedstawiono w przeliczeniu na całą populację chorych (bez względu czy pacjent skorzystał z określonej usługi medycznej).

\*\* z ang. *Standard biochemical and hematologic test*;

Celem szwedzkiej pracy *Bolin 2012* było oszacowanie kosztów bezpośrednich oraz pośrednich padaczki. Dane o wykorzystaniu zasobów opieki zdrowotnej w populacji chorych na padaczkę zaczerpnięto z krajowego rejestru *Swedish National Board of Health and Welfare*.

Tabela 117. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania *Bolin 2012*. \*

	Mężczyźni			Kobiety			łącznie
	0-19 lat	20-64 lat	powyżej 65 lat	0-19 lat	20-64 lat	powyżej 65 lat	
Hospitalizacja (z ang. <i>hospital stays</i> )	0,13	0,14	0,29	0,11	0,13	0,28	0,16
Konsultacja specjalistyczna (z ang. <i>consultations</i> )	0,77	0,59	0,39	0,81	0,72	0,33	0,63
Lekarz ogólny (z ang. <i>GP visits</i> )	0,23	0,30	0,46	0,28	0,35	0,46	-

\* częstość przedstawiono w przeliczeniu na całą populację chorych (bez względu czy pacjent skorzystał z określonej usługi medycznej).

W kolejnym szwedzkim badaniu przedstawiono zróżnicowanie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w 2005 oraz w 2011 roku w populacji chorych na padaczkę ze względu na zamieszkiwany region. Dane wykorzystane w opracowaniach *Bolin 2014* i *Bolin 2015* zostały zaczerpnięte z krajowych rejestrów. W poniższej tabeli przedstawiono częstość świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego we Szwecji (nie przedstawiono danych szczegółowych dla regionów) (*Bolin 2014*, *Bolin 2015*).

Tabela 118. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badań *Bolin 2014* i *Bolin 2015*. \*

	Rok	
	2005	2011

	Rok	
	2005	2011
Hospitalizacja (z ang. <i>inpatient visits</i> )	0,15	0,12
Wizyty ambulatoryjne (z ang. <i>outpatient visits</i> )	0,60	0,49
Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. <i>general practitioner visits</i> )	0,33	0,08

\* częstość przedstawiono w przeliczeniu na całą populację chorych (bez względu czy pacjent skorzystał z określonej usługi medycznej).



## 4.10 Wycena punktowa świadczeń

Tabela 119. Wycena świadczeń z zakresu neurologii.

Nazwa świadczeniodawcy	Miejscowość	Wycena punktowa [zł]
WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBZYŃSKA"	WROCLAW	9,20
CENTRUM MEDYCZNE "JO-MED" AZIZ JOYA	ŚWIERADÓW-ZDRÓJ	9,20
REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	GRUDZIĄDZ	8,50
NZOZ PRZYCHODNIA NA SZWEDEROWIE W BYDGOSZCZY PROWADZONY PRZEZ PRZYCHODNIĘ NA SZWEDEROWIE SP. Z O.O. W BYDGOSZCZY	BYDGOSZCZ	8,50
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	ZAMOŚĆ	8,70
SALUS SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA LEKARSKA	ZAMOŚĆ	8,70
ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE	ZIELONA GÓRA	8,90
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHOROZYCH W MIĘDZYRZECZ	MIĘDZYRZECZ	8,90
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	ŁÓDŹ-GÓRNA	8,10
PRZYCHODNIA MIEJSKA "REMEDIUM"	GŁOWNO	8,90
CENTRUM REHABILITACJI TUKAN	NOWY SĄCZ	9,25
UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	9,30
POLSKI KOMITET POMOCY SPOŁECZNEJ RADA NACZELNA	WARSZAWA	9,90
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	WARSZAWA	10,00
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WARSZAWA WOLA - ŚRÓDMIEŚCIE	WARSZAWA	10,00
SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHOROZYCH IM. KS. BISKUPA NATHANA W BRANICACH	BRANICE	10,00
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KĘDZIERZYNIE-KOŹLU	KĘDZIERZYN-KOŹLE	10,00
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "HOMO HOMINI" SPÓŁKA Z O.O.	RZESZÓW	8,50
WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	RZESZÓW	8,50
PODLASKIE CENTRUM PSYCHOGERIATRII	BIAŁYSTOK	8,37
UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	BIAŁYSTOK	9,30
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA LEKARSKA SUCHANINO	GDAŃSK	8,20
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	GDAŃSK	8,50
ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	KATOWICE	8,90

Nazwa świadczeniodawcy	Miejscowość	Wycena punktowa [zł]
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ OŚRODEK REHABILITACJI LECZNICZEJ "REHA-VITA" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	GLIWICE	8,90
FEDERACJA NSZZ PRZEMYSŁU LEKKIEGO SANATORIUM "WŁÓKNIARZ" -W BUSKU-ZDRÓJU	BUSKO-ZDRÓJ	8,75
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	KIELCE	8,64
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	BISKUPIEC	9,00
"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	EŁK	9,00
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ EUROMED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	POZNAŃ-GRUNWALD	9,00
PORADNIA LEKARZA OGÓLNEGO I PORADNIA WIELOSPECJALISTYCZNA	POZNAŃ-GRUNWALD	8,28
ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ED-MED" EDUARD SZULC INDYWIDUALNA PRAKTYKA LEKARSKA - WYJAZDOWA	TYCHOWO	8,16
SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	SZCZECIN	8,57
<b>Średnia wycena punktowa</b>		<b>8,93</b>

Tabela 120. Wycena świadczeń z zakresu neurologii dziecięcej

Nazwa świadczeniodawcy	Miejscowość	Wycena punktowa [zł]
WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRYŃSKA"	WROCLAW	8,30
PULS SP. Z O.O. NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA LEKARSKA	GŁOGÓW	9,20
REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	GRUDZIĄDZ	8,50
NZOZ SPECJALISTYCZNE CENTRUM NEUROLOGII WIEKU ROZWOJOWEGO "NEURON" S.C. W TORUNIU	TORUŃ	8,50
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W BIAŁEJ PODLASKIEJ	BIAŁA PODLASKA	9,50
SPECJALISTYCZNY ZESPÓŁ MEDYCZNY "INTERMED" SP. Z O.O.	LUBLIN	8,55
WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL W NOWEJ SOLI	NOWA SÓL	8,90
ZESPÓŁ REHABILITACJI DZIECI I MŁODZIEŻY NIEPEŁNOSPRAWNEJ "PROMYK"	ZIELONA GÓRA	8,90
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	ŁÓDŹ-GÓRNA	9,48
CENTRUM MEDYCZNE SALUS	BIAŁA RAWSKA	10,00
AMBULATORYJNE LECZNICTWO SPECJALISTYCZNE	TARNÓW	9,30
SZPITAL REHABILITACYJNY	RADZISZÓW	9,19
OŚRODEK WCZESNEJ INTERWENCJI	WARSZAWA	10,00
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "SAMED"	KRAPKOWICE	10,00
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "SPECJALISTYKA" S.C.	OPOLE	10,00

Nazwa świadczeniodawcy	Miejscowość	Wycena punktowa [zł]
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "NEUROMED"	RZESZÓW	8,50
ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2	RZESZÓW	8,50
CENTRUM MEDYCZNE HANSA	BIAŁYSTOK	9,50
SP ZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. J. ŚNIADECKIEGO	BIAŁYSTOK	9,50
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	GDAŃSK	8,80
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "MEDYK"	ZBLEWO	8,90
ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	KATOWICE	9,20
SAMODZIELNY OŚRODEK REHABILITACYJNO OŚWIATOWY DLA DZIECI NIEPEŁNOSPRAWNYCH CENTRUM ROZWOJU DZIECKA	KATOWICE	9,20
SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	SANDOMIERZ	9,00
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SPECJALISTYCZNY GABINET NEUROLOGII DZIECIĘCEJ W KIELCAC	KIELCE	9,00
WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY SZPITAL DZIECIĘCY IM. PROF. DR STANISŁAWA POPOWSKIEGO W OLSZTYNIE	OLSZTYN	9,30
POLSKIE STOWARZYSZENIE NA RZECZ OSÓB Z UPOŚLEDZENIEM UMYSŁOWYM KOŁO W GIŻYCKU	GIŻYCKO	9,30
SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ KOMPLEKSOWA TERAPIA	OSTRÓW WIELKOPOLSKI	8,90
SZPITAL KLINICZNY IM. HELIODORA ŚWIĘCICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	POZNAŃ-GRUNWALD	9,20
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ W GRYFICACH	GRYFICE	8,57
SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. M. KOPERNIKA W KOSZALINIE	KOSZALIN	8,57
<b>Średnia wycena punktowa</b>		<b>9,11</b>

#### 4.11 Pozostałe koszty nielekowe leczenia zespołu Dravet oszacowane na podstawie zużycia zasobów z modelu kanadyjskiego – analiza wrażliwości

Dane opisujące założenie modelu kanadyjskiego zostały dostarczone przez wnioskodawcę (*PeriPharm 2013*). Niniejszy wariat analizy wrażliwości oparto na następujących założeniach:

- prawdopodobieństwo oraz liczbę hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz przyjęć na SOR zaczerpnięto z raportu kanadyjskiego dostarczonego przez wnioskodawcę;
- wyceny hospitalizacji dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiące załącznik do Zarządzenie Prezesa w sprawie określania warunków i zawierania umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 110/2015*) – analogicznie jak w wariancie podstawowym (Tabela 44);
- koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto na poziomie kosztu świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodny z Zarządzeniem 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 (*NFZ 79/2014*) – analogicznie jak w wariancie podstawowym (Tabela 46);
- koszty stanu padaczkowego doliczono do kosztu hospitalizacji chorych, u których występują napady:
  - prawdopodobieństwo hospitalizacji oraz liczbę wizyt w przypadku wystąpienia stanu padaczkowego zaczerpnięto z raportu kanadyjskiego dostarczonego przez wnioskodawcę;
  - założono, że koszt stanu padaczkowego w populacji dorosłych będzie stanowił sumę kosztu pojedynczej hospitalizacji oraz kosztu hospitalizacji na oddziale OIOM zaczerpniętego z polskiego badania *Majkowska-Zwolińska 2009* skorygowanego o skumulowany współczynnik CPI w latach 2006-2014;
- koszt przyjęcia na SOR dziecka ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji trwającej poniżej 2 dni w leczeniu padaczki (*NFZ 110/2015*) – analogicznie jak w wariancie podstawowym (Tabela 49);
- koszt przyjęcia na SOR dorosłego ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (*NFZ 110/2015*) – analogicznie jak w wariancie podstawowym (Tabela 49);
- w związku z różnicami w skuteczności rozważanych terapii otrzymane koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR uśredniono w zależności od udziału chorych z zespołem Dravet, u których dana terapia spowodowała zaprzestanie napadów – analogicznie jak w wariancie podstawowym (Rozdział 1.1.9.2.)

W poniższej tabelach przedstawiono oszacowanie kosztów hospitalizacji, stanu padaczkowego, opieki ambulatoryjnej oraz pobytu na SOR, w wariancie wrażliwości na podstawie zużycia zasobów z raportu kanadyjskiego.

*Tabela 121. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).*

Populacja		Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Liczba wizyt	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego
Chorzy, u których występują napady	dzieci	29%	1	3 120,00 zł	904,80 zł
	dorośli	29%	1	4 004,00 zł	1 161,16 zł
Chorzy bez napadów	dzieci	1%	1	3 120,00 zł	31,20 zł
	dorośli	1%	1	4 004,00 zł	40,04 zł

*Tabela 122. Średni roczny koszt stanu padaczkowego w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet, u którego występują napady padaczkowe – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).*

Populacja		Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Liczba wizyt	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego
dzieci		10%	1	3 120,00 zł	312,00 zł
dorośli		10%	1	4 004,00 zł	400,40 zł
Hospitalizacja OIOM		10%	1	9 130,94*	913,09 zł
Koszt wystąpienia stanu padaczkowego u dziecka z napadami					1 225,09 zł
Koszt wystąpienia stanu padaczkowego u dorosłego z napadami					1 313,49 zł

\* średni koszt w przeliczeniu na pacjenta hospitalizowanego na oddziale OIOM z badania Majkowska-Zwolińska 2009 (7 333,33 zł) skorygowany o wskaźnik CPI z lat 2006-2014 (1,25) (GUS 2015a).

*Tabela 123. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).*

Populacja		Prawdopodobieństwo wizyty ambulatoryjnej	Liczba wizyt	Koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej*	Koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego
Chorzy, u których występują napady	dzieci	92%	3	31,56 zł	87,10 zł
	dorośli	92%	3	31,56 zł	87,10 zł
Chorzy bez napadów	dzieci	85%	3	31,56 zł	80,47 zł
	dorośli	85%	3	31,56 zł	80,47 zł

\* wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie neurologii 8,93 zł oraz w zakresie neurologii dziecięcej 9,11 zł ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 4.9).

Tabela 124. Średni roczny koszt wizyt na oddziale SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).

Populacja		Prawdopodobieństwo wizyty ambulatoryjnej	Liczba wizyt	Koszt pojedynczego świadczenia	Koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na pacjenta
Chorzy, u których występują napady	dzieci	25%	2	624,00 zł	312,00 zł
	dorośli	25%	2	832,00 zł	416,00 zł
Chorzy bez napadów	dzieci	2%	2	624,00 zł	24,96 zł
	dorośli	2%	2	832,00 zł	33,28 zł

Tabela 125. Ważone średnie łączne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR chorych z zespołem Dravet, leczonych za pomocą poszczególnych schematów leczenia - analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).

Schemat leczenia	Dzieci	Dorośli
VPA + CLB + STP / VPA + CLB + TPM + STP	1 503,70 zł	1 767,48 zł
VPA + CLB + TPM / VPA + CLB + LEV	2 130,27 zł	2 507,09 zł
VPA + CLB +dieta ketogenicna/PHT/CBZ/PB/steryd/LTG	2 528,99 zł	2 977,75 zł

## 4.12 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej

Tabela 126. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	Koszt „Własny” jednostkowy poszczególnych substancji czynnych = 0 (Arkusz: „Koszty leków (dzieci)”, „Koszty leków (dorośli)”)	Koszt całkowity w obu scenariuszach równy 0	Potwierdzono
Dawka styrypentolu równa 0	Dawka „Własny” styrypentolu równa 0 (Arkusz: „Koszty leków (dzieci)”, „Koszty leków (dorośli)”)	Niższe koszty terapii VPA + CLB + STP oraz VPA + CLB + TPM + STP. Koszt STP równy 0 zł Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono
Dawka VPA, CLB, LEV, PRE, PB, PHT, LTG, CBZ równa 0	Dawka „Własny” VPA, CLB, LEV, PRE, PB, PHT, LTG, CBZ równa 0 (Arkusz: „Koszty leków (dzieci)”, „Koszty leków (dorośli)”)	Niższe koszty terapii VPA + CLB + STP oraz VPA + CLB + TPM + STP. Koszty pozostałych terapii równe 0 zł.	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny styrypentolu	[REDAKTED]	Niższe koszty terapii VPA + CLB + STP oraz VPA + CLB + TPM + STP. Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny styrypentolu	[REDAKTED]	Wyższe koszty terapii VPA + CLB + STP oraz VPA + CLB + TPM + STP. Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono
Zwiększenie masy ciała	Arkusz „Koszty leków (dzieci): $B22 = 21 \text{ kg} \times 150\%$ Arkusz „Koszty leków (dorośli): $B22 = 66,7 \text{ kg} \times 150\%$	Wyższe koszty wszystkich terapii.	Potwierdzono
Zmniejszenie masy ciała	Arkusz „Koszty leków (dzieci): $B22 = 21 \text{ kg} \times 50\%$ Arkusz „Koszty leków (dorośli): $B22 = 66,7 \text{ kg} \times 50\%$	Niższe koszty wszystkich terapii.	Potwierdzono
Zwiększenie liczebności populacji docelowej	[REDAKTED]	Zwiększenie wydatków PPP/PPP+PPP	Potwierdzono
Zmniejszenie liczebności populacji docelowej	[REDAKTED]	Zmniejszenie wydatków PPP/PPP+PPP	Potwierdzono

### 4.13 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



#### 4.14 Spis tabel







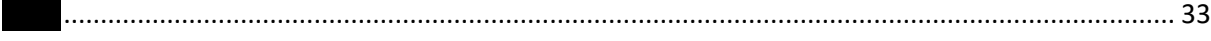




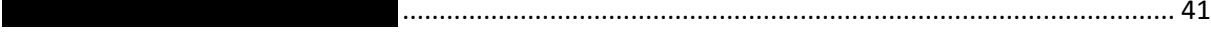






Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.....	16
Tabela 2. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie racjonalizacyjnej. ....	18
Tabela 3. Finansowanie produktu leczniczego Diacomit® – propozycja wnioskodawcy. ....	22
Tabela 4. Zespół Dravet – współczynniki epidemiologiczne. ....	25
Tabela 5. Oporność na leczenie schematem VPA + CLB chorych z zespołem Dravet z badań STICLO i STP-1. ....	30
 .....	31
 .....	31
 .....	32
 .....	32
 .....	32
 .....	32
 .....	33
 .....	33
 .....	33
Tabela 13. Oszacowanie liczby chorych z zespołem Dravet – wariant podstawowy*.....	35
Tabela 14. Oszacowanie liczby chorych z zespołem Dravet – wariant maksymalny*.....	37
 .....	38
Tabela 16. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany styrypentol. ....	40
 .....	41
 .....	41
 .....	42
 .....	42
Tabela 19. Liczba chorych z zespołem Dravet z napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB: wariant podstawowy, wariant minimalny, wariant maksymalny.....	43
Tabela 20  .....	43
 .....	43
 .....	45
 .....	45
Tabela 22. Kategorie kosztów leczenia zespołu Dravet uwzględnione w modelu BIA.....	46
Tabela 23. Płeć oraz średni wiek i masa ciała pacjentów z zespołem Dravet (populacja badania STICLO i STP-1).....	48
Tabela 24. Rozkład wieku chorych w momencie włączenia do badania STP-1 (Inoue 2014). ....	48

Tabela 25. Średnia masa ciała chorych z zespołem Dravet.....	49
Tabela 26. Udział chorych wolnych od napadów leczonych terapią STP + CLB +VPA (STICLO Francja, STICLO Włochy).....	49
Tabela 27. Udział chorych wolnych od napadów leczonych terapią VPA + CLB + TPM ( Coppola 2002, Nieto-Barrera 2000). .....	50
Tabela 28. Łączna sprzedaż produktu leczniczego Diacomit® od stycznia do września 2015 roku (UR NFZ 21/2015/III, MZ 2015).*	51
Tabela 29. Cena netto za opakowanie produktu leczniczego Diacomit® (MZ 2015). .....	52
Tabela 30. Finansowanie produktu leczniczego Diacomit® w ramach importu docelowego (MZ 2015). .....	52
Tabela 31. Ceny jednostkowe za miligram styrypentolu finansowanego w ramach importu docelowego (MZ 2015).....	53
.....	54
.....	54
Tabela 34. Średni ważony koszt za miligram substancji czynnych: walproinian, topiramát, lewetyracetam, prednizon, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, lamotrygina (NFZ 22/01/2016). .....	56
Tabela 35. Średni koszt za miligram substancji czynnej klobazam.....	57
Tabela 36. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – wariant podstawowy. ....	58
Tabela 37. Rzeczywiste zużycie styrypentolu – scenariusz aktualny (MZ 2015). ....	60
Tabela 38. Zużycie styrypentolu oszacowane na podstawie dawkowania z badania STICLO Francja. .	61
Tabela 39. Korekta zużycia styrypentolu w scenariuszu aktualnym. ....	62
Tabela 40. Zużycie leków przeciwpadaczkowych – wariant podstawowy. ....	62
Tabela 41. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza podstawowa. ....	64
Tabela 42. Częstość hospitalizacji w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2009). ....	66
Tabela 43. Koszt jednostkowy hospitalizacji (NFZ 110/2015). ....	67
Tabela 44. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa. ....	68
Tabela 45. Częstość wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet (Majkowski 2009). ....	68
Tabela 46. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej (NFZ 109/2015). ....	69
Tabela 47. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa. ....	69
Tabela 48. Częstość przyjęć na Szpitalny Oddział Ratunkowy w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2008). ....	69

Tabela 49. Wycena pojedynczego przyjęcia na SOR zgodnie z przyjętymi założeniami(NFZ 110/2015). .....	70
Tabela 50. Średni roczny koszt pobytu na SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa. ....	70
Tabela 51. Łączne roczne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR w przebiegu zespołu Dravet – analiza podstawowa. ....	70
Tabela 52. Ważone średnie łączne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR chorych z zespołem Dravet, leczonych za pomocą poszczególnych schematów leczenia - analiza podstawowa. ....	71
Tabela 53. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet. ....	72
Tabela 54. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej. ....	78
Tabela 55. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit® (MZ 2015). ....	78
Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP). ....	79
Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P). ....	81
Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP). ....	84
Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P). ....	86
Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny(PPP). ....	88
Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P). ....	90
Tabela 62. Zestawienie założeń analizy wrażliwości. ....	93
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości: PPP. ....	94
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: PPP + P. ....	99
Tabela 65. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Diacomit. ....	106
Tabela 66. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy). ....	112
Tabela 67. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających etanercept w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników). ....	113
Tabela 68. Limit finansowania w przypadku wprowadzenia refundacji odpowiedników leku Enbrel. ....	113
Tabela 69. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Enbrel®. ....	114
Tabela 70. Bilans wydatków płatnika. ....	115
.....	124
Tabela 72. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit (MZ 2015). ....	125
Tabela 73. Substancja czynna: walproinian (NFZ 22/01/2015, MZ 23/12/2015). ....	126

Tabela 74. Substancja czynna: topiramát (NFZ 22/01/2015, MZ 23/12/2015).....	127
Tabela 75. Substancja czynna: lewetyracetam (NFZ 22/01/2015, MZ 23/12/2015). ....	128
Tabela 76. Substancja czynna: prednizon (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015). ....	133
Tabela 77. Substancja czynna: fenobarbital (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).....	133
Tabela 78. Substancja czynna: fenytoina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015). ....	134
Tabela 79. Substancja czynna: karbamazepina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015). ....	134
Tabela 80. Substancja czynna: lamotrygina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015). ....	134
Tabela 81. Substancja czynna walproinian (MZ 23/12/2015). ....	136
Tabela 82. Substancja czynna: topiramát (MZ 23/12/2015).....	138
Tabela 83. Substancja czynna: lewetyracetam (MZ 23/12/2015).....	140
Tabela 84. Substancja czynna: prednizon (MZ 23/12/2015).....	147
Tabela 85. Substancja czynna: fenobarbital (MZ 23/12/2015). ....	148
Tabela 86. Substancja czynna: fenytoina (MZ 23/12/2015).....	148
Tabela 87. Substancja czynna: karbamazepina (MZ 23/12/2015). ....	148
Tabela 88. Substancja czynna: lamotrygina (MZ 23/12/2015).....	149
Tabela 89. Ceny apteczne preparatu Frisium 10 mg x 20 kaps. ....	152
Tabela 90. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych.....	153
Tabela 91. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – analiza wrażliwości. ....	155
Tabela 92. Zużycie leków przeciwpadaczkowych – analiza wrażliwości. ....	156
Tabela 93. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości: dawkowanie leków na podstawie charakterystyk produktów leczniczych.....	157
Tabela 94. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości: dawkowanie leków na poziomie DDD.....	159
Tabela 95. Zestawienie kosztów rocznych leków – analiza wrażliwości: ceny leków(z wyjątkiem STP, CLB) wg MZ 23/12/2015.....	160
Tabela 96. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do wielośrodkowego polskiego badania kosztów padaczki (Majkowski 2007, Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2011). ....	164
Tabela 97. Hospitalizacja w populacji chorych z padaczką w Polsce (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009). ....	165
Tabela 98. Interwencje pogotowia ratunkowego i zgłoszenia do izby przyjęć w populacji chorych z padaczką w Polsce – roczna obserwacja (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).....	167
Tabela 99. Wizyty ambulatoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009). ....	168

Tabela 100. Badania diagnostyczne i laboratoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009). .....	168
Tabela 101. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Guerrini 2001.....	169
Tabela 102. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (Guerrini 2001). .....	170
Tabela 103. Liczebność populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii z badania Ali 2014.....	171
Tabela 104. Częstość wizyt lekarskich i ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii średnio w przeliczeniu na chorego na rok (Ali 2014)*. ....	171
Tabela 105. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Prpić 2009.....	172
Tabela 106. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Prpić 2009* . ....	172
Tabela 107. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Swingler 1994. ....	173
Tabela 108. Częstość hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Swingler 1994.....	173
Tabela 109. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji , interwencji pogotowani ratunkowego oraz wizyt u lekarza ogólnego w populacji dzieci i dorosłych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na roku z Jacoby 1998. ....	174
Tabela 110. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania De Zèlivourt 2000. ....	174
Tabela 111. Częstość wizyt ambulatoryjnych we Francji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (De Zèlivourt 2000).....	175
Tabela 112. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań laboratoryjnych i diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na rok z badania Heaney 2000.....	175
Tabela 113. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Tetto 2002. ....	178
Tabela 114. Częstość wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Tetto 2002.....	179
Tabela 115. Charakterystyka chorych na padaczkę z badania Beghi 2004. ....	180
Tabela 116. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Beghi 2004.* .....	181
Tabela 117. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Bolin 2012.* .....	182
Tabela 118. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badań Bolin 2014 i Bolin 2015.* .....	182
Tabela 119. Wycena świadczeń z zakresu neurologii.....	184
Tabela 120. Wycena świadczeń z zakresu neurologii dziecięcej .....	185

Tabela 121. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	188
Tabela 122. Średni roczny koszt stanu padaczkowego w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet, u którego występują napady padaczkowe– analiza wrażliwości (PeriPharm 2013). ....	188
Tabela 123. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	188
Tabela 124. Średni roczny koszt wizyt na oddziale SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	189
Tabela 125. Ważone średnie łączne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR chorych z zespołem Dravet, leczonych za pomocą poszczególnych schematów leczenia - analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	189
Tabela 126. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	190

#### 4.15 Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP). .....	81
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P). .....	83
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP). .....	85
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P). .....	88
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP). .....	90
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P). .....	92