

Załącznik nr 1.

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

\* - autor do korespondencji: [REDACTED]

## Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Diacomit

Odpowiedź na pismo znak OT.4350.11.2016.KB.6 zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków:

- Diacomit (styrypentol), 250 mg, kaps, twarde, 60 kaps., kod EAN 5909990017232,
- Diacomit (styrypentol), 500 mg, kaps. twarde, 60 kaps., kod EAN 5909990017263,
- Diacomit (styrypentol), 250 mg, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 60 sasz., kod EAN 5909990017294,
- Diacomit (styrypentol), 500 mg, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 60 sasz., kod EAN 5909990017331,

we wskazaniu: „w skojarzeniu z klobazamem i walproinianu w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*Severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], Zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem”.

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie) w następującym zakresie:

1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia), w szczególności w analizie nie przedstawiono informacji dotyczących poziomu i sposobu finansowania walproinianu.

*Technologie opcjonalne, walproinian i klobazam stanowią również część schematu podstawowego, do którego dołączany jest styrypentolu w ramach terapii typu add-on. Z tej przyczyny opisy wymienionych technologii opcjonalnych zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 1.6. (str. 38-53) dotyczącym opisu ocenianej interwencji. W rozdziale tym przedstawiono również sposób i poziom finansowania wymienionych technologii opcjonalnych (odpowiednio str. 47 i 53, zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku). Informacje na temat aktualnego sposobu i poziomu finansowania walproinianu i klobazamu zamieszczono w załączniku, Tabela 6.*

2. Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust.1 pkt 4 lit b Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy nie określono postaci ani dawkowania technologii zastosowanych w badaniach. Ponadto nie określono, co oznacza stwierdzenie, że technologie zastosowane w badaniach powinny być stosowane, w schematach zalecanych" (analiza kliniczna str. 34).

*W analizie klinicznej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych pod względem charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach w postaci nazwy leku i określenia sposobu jego podawania jako zgodnego ze schematami zalecanymi. Zwrot „w schematach zalecanych” oznacza schematy zgodne z zarejestrowaną postacią i dawkowaniem określonymi w charakterystyce produktu leczniczego dla danego leku (opisanych w Analizie Problemu Decyzyjnego). A zatem zgodnie z tym, włączano badania, w których stosowano:*

- *styrypentol w postaci doustnej w dawce początkowej od 20 mg/kg m.c./dobę do dawki zalecanej 50 mg/kg m.c./dobę (dawkowanie oraz postać leku [gdzie dane były dostępne] stosowaną w badaniach opisano na stronie 54-55 oraz 102-103 analizy klinicznej);*
  - *walproinian w postaci doustnej w dawce początkowej od 5-15 mg/kg m.c./dobę do przeciętnej dawki dobowej 20-30 mg/kg m.c. (może być dalej zwiększana w przypadku braku kontroli) (dawkowanie oraz postać leku [gdzie dane były dostępne] stosowaną w badaniach opisano na stronie 54-55 oraz 102-103 analizy klinicznej);*
  - *klobazam w postaci doustnej u dorosłych w dawce początkowej 5-15 mg/dobę do 80 mg/dobę i u dzieci w dawce początkowej 5 mg/dobę i dawce podtrzymującej w zakresie 0,3-1 mg/kg m.c./dobę (dawkowanie oraz postać leku [gdzie dane były dostępne] stosowaną w badaniach opisano na stronie 54-55 oraz 102-103 analizy klinicznej);*
  - *topiramát w postaci doustnej u dorosłych w dawce 200-400 mg/dobę oraz u dzieci w dawce początkowej 5-9 mg/kg m.c./dobę do dobowej dawki do 30 mg/kg m.c. (dawkowanie oraz postać leku [gdzie dane były dostępne] stosowaną w badaniach opisano na stronie 125-126 analizy klinicznej);*
  - *lewetyracetam w postaci doustnej w dawce od 500 mg dwa razy na dobę do maksymalnej 1500 mg dwa razy na dobę (dawkowanie oraz postać leku [gdzie dane były dostępne] stosowaną w badaniach opisano na stronie 138-139 analizy klinicznej).*
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Uzasadnienie: wnioskodawca jako komparator wskazał m.in. terapię walproinian + klobazam + lewetyracetam,

uzasadniająco to następująco: „są to technologie wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, w opinii ekspertów stanowiące istniejącą praktykę kliniczną oraz są dostępne i refundowane dla polskich chorych" (analiza problemu decyzyjnego, str. 62). Według analityków Agencji żadna wytycznych klinicznych (NICE 2015, ILAE 2015, FCB 2011, PTND 2013, IAP 2009) nie wskazuje na możliwość zastosowania terapii trójlekowej lewetiracetam + walproinian + klobazam po niepowodzeniu terapii walproinian + klobazam. Podobnie ankietowani przez wnioskodawcę eksperci kliniczni - nie wskazują na możliwość zastosowania tego połączenia po niepowodzeniu terapii walproinian + klobazam (analiza problemu decyzyjnego, str. 76, odpowiedź na pytanie 4).

Ponadto, ankietowani przez wnioskodawcę eksperci kliniczni (analiza problemu decyzyjnego, str. 76, odpowiedź na pytanie 4.) wskazują na możliwość zastosowania innych technologii alternatywnych, niż zasugerowane przez wnioskodawcę w ankiecie w pytaniu 6 (analiza problemu decyzyjnego, str. 77-78), w tym m.in. połączenia walproinian + klobazam + lewetiracetam. W związku z powyższymi wątpliwościami zwracam się prośbą wyjaśnienie wyboru terapii lewetiracetam + walproinian + klobazam jako potencjalnego komparatora oraz o wyjaśnienie powodu odstąpienia od uwzględnienia w przeglądzie systematycznym porównania z:

- topiramatem w monoterapii (wskazany w opinii eksperckich jako technologia stosowana obecnie w Polsce po niepowodzeniu terapii walproinianem + klobazamem),
- lewetiracetamem w monoterapii (uzasadnienie jak powyżej).

*Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w zespole Dravet podstawowe leczenie obejmuje zastosowanie walproinianu, a w przypadku nieskuteczności monoterapii skojarzenie tego leku z klobazamem (PTND 2013). W przypadku stwierdzenia oporności na ten rodzaj leczenia standard dalszego postępowania stanowi styrypentol jako terapia typu add-on do schematu walproinian + klobazam (PTND 2013, ILAE 2015, Foulon 2011, IAP 2009), a w dalszej kolejności stosowane są także inne skojarzenia lekowe z tym schematem. Podkreślić należy, że zespół Dravet jest chorobą rzadką i wypracowanie jednolitych standardów postępowania jest trudne, zwłaszcza, że zaliczany jest do padaczek lekoopornych, gdzie nawet skojarzenia wielolekowe nie przynoszą pełnej kontroli objawów.*

*Jak już zaznaczono w analizie problemu decyzyjnego wytyczne kliniczne wymieniają ogólnie, wśród innych leków stosowanych w zespole Dravet – topiramat (Foulon 2011, IAP 2009, ILAE 2015, NICE 2015) i lewetiracetam (Foulon 2011). Topiramat stosowany w monoterapii jest wymieniany w zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zespołu Dravet, jednak jego stosowanie zaleca się na wcześniejszych etapach terapii (NICE 2015, Foulon 2011, IAP 2009), przed zastosowaniem terapii trójlekowej styrypentol + walproinian + klobazam. W przypadku lewetiracetamu, wytyczne wskazują*

*jedynie, że może być on stosowany w terapii chorych z SMEI w leczeniu występujących w jej przebiegu napadów mioklonicznych i napadów nieświadomości (Foulon 2011). Zgodnie z analizą europejskiej praktyki klinicznej (Aras 2015) stosuje się przede wszystkim pięć leków – walproinian, klobazam, topiramam, styrypentol i lewetiracetam, które, ze względu na lekooporny charakter napadów, wymagają podawania głównie w skojarzeniach. Warto podkreślić, że pytanie 4. w przedłożonej ankiecie (analiza problemu decyzyjnego, str. 77-78) pozwala określić jedynie technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce u chorych ze SMEI, z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB, a eksperci nie wskazywali w swoich odpowiedziach na konkretne skojarzenia, a jedynie wymieniali poszczególne leki/opcje terapeutyczne. Odnosząc się do odpowiedzi na pytanie 6. w przedłożonej ankiecie (analiza problemu decyzyjnego str. 77-78), w oparciu o zgromadzone dane można wskazać jednoznacznie, że u chorych opornych na leczenie walproinianem i klobazamem do schematu tego dodawane są inne leki. Trudno założyć, że u chorego z napadami padaczkowymi opornymi na leczenie skojarzone, wymagającymi dalszej intensyfikacji kolejnym etapem postępowania będzie monoterapia innym lekiem, a nie dalsza intensyfikacja polegająca na dodaniu kolejnej substancji (por. również Aras 2015, gdzie monoterapia dotyczyła tylko 5% pacjentów, a najczęściej stosowano terapię trójlekową). Z uwagi na powyższe zasadne jest więc twierdzenie, że topiramam i lewetiracetam w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji, zwłaszcza, że rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy chorych z napadami opornymi na leczenie, u których wcześniej nastąpiła intensyfikacja terapii i konieczność zastosowania leczenia skojarzonego.*

*Zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów do schematów najczęściej stosowanych u polskich chorych z zespołem Dravet, opornych na walproinian podawany w skojarzeniu z klobazamem, należą topiramam + walproinian + klobazam oraz lewetiracetam + walproinian + klobazam (w opinii ekspertów leczeniu takiemu poddanych jest odpowiednio 15-40% i 10-30% chorych). Schematy te stanowią również będą opcje terapeutyczne w największym stopniu zastępowane przez ocenianą interwencję (odpowiedzi na pytanie 6. ankiety przedłożonej w ramach analizy problemu decyzyjnego str. 77-78). Wymienione technologie opcjonalne (topiramam + walproinian + klobazam oraz lewetiracetam + walproinian + klobazam) spełniają zatem kryteria komparatorów dla ocenianej interwencji, gdyż stanowią technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu (szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego, str. 61) oraz sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Należy jednocześnie zaznaczyć, że styrypentol jest podstawową opcją terapeutyczną u chorych na zespół Dravet z opornymi na leczenie napadami padaczki, wskazywaną w wytycznych i przez ekspertów klinicznych, a także jedyną opcją o udowodnionej skuteczności klinicznej, dostępną dotychczas w Polsce w ramach importu docelowego. Niniejszy*

wniosek refundacyjny został złożony przez Wnioskodawcę na wyraźną prośbę Ministra Zdrowia, celem zmiany sposobu refundacji (rezygnacja z importu docelowego na rzecz umieszczenia w wykazie leków refundowanych dostępnych w sprzedaży aptecznej) i w związku z tym dla pacjentów wymagających takiej terapii zostało we współpracy z MZ zabezpieczone leczenie styrypentolem na okres procedowania wniosku refundacyjnego.

4. Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniach (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wykaz parametrów podlegających ocenie jedynie dla badania STICLO, z pominięciem pozostałych badań.

W poniższej tabeli zamieszczono wykaz parametrów podlegających ocenie w poszczególnych badaniach bez randomizacji włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 1. Parametry podlegające ocenie w poszczególnych badaniach bez randomizacji włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Lek	Analizowane parametry
STP-1		<p><i>Główny:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> </ul> <p><i>Dodatkowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• zmiana czasu trwania napadu padaczki</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• użycie leków ratunkowych</li> </ul>
Inoue 2009		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena redukcji napadów</li> <li>• ocena występowania poszczególnych rodzajów napadów</li> <li>• ocena zachowania pacjentów</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Kouga 2015	styrypentol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena redukcji napadów</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• farmakokinetyka</li> </ul>
Thanh 2002		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• ocena występowania stanu padaczkowego</li> <li>• zmiana czasu trwania napadu padaczki</li> <li>• zmiana częstości napadów padaczkowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Wirrell 2013		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena częstości poszczególnych rodzajów napadów padaczkowych</li> <li>• zużycie leków ratunkowych</li> <li>• częstość wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Lek	Analizowane parametry
<i>Coppola 2002</i>	topiramát	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• częstość napadów padaczkowych</li> <li>• ocena poznawcza i behawioralna</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Grosso 2005</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• częstość i stopień nasilenia napadów padaczkowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Grosso 2005a</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• częstość i stopień nasilenia napadów padaczkowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Kröll-Seger 2006</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• częstość napadów padaczkowych</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• ocena występowania stanu padaczkowego</li> <li>• ocena zachowania oraz koncentracji i mowy u pacjentów</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Nieto-Barrera 2000</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• częstość napadów padaczkowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Chhun 2011</i>	lewetyracetam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• ocena występowania stanu padaczkowego</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• farmakokinetyka</li> </ul>
<i>Labate 2006</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• częstość napadów padaczkowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Striano 2007</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• zmiana częstości napadów padaczkowych</li> <li>• ocena występowania stanu padaczkowego</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<i>Dressler 2005</i>	wszystkie analizowane terapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odsetek chorych wolnych od napadów padaczki</li> <li>• zmiana częstości napadów padaczkowych</li> </ul>

5. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia, w szczególności założeń dotyczących wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

*Wszelkie założenia na podstawie których wykonano oszacowania w analizie wpływu na budżet płatnika znajdują się wyszczególnione w odpowiednich rozdziałach dokumentu. Ponadto, w analizie wpływu na budżet płatnika zamieszczono również zbiorczą tabelę, w której zebrano najważniejsze*

założenia, na podstawie której dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet (Tabela 1 na str. 16) wraz z informacją, w których rozdziałach znajdują się bardziej szczegółowe informacje. Dodatkowo główne założenia analizy zostały wyszczególnione również w Streszczeniu (str. 11-14), natomiast zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy zamieszczono w Rozdziale 1.1.10.

**Tabela 2. Lista rozdziałów analizy wpływu na budżet płatnika zawierających założenia o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia.**

Rozporządzenie MZ	Rozdział w analizie wpływu na budżet płatnika
1) Oszacowanie rocznej liczebności populacji: a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	<i>Rozdział 1.1.7.5</i>
b) docelowej wskazanej we wniosku	<i>Rozdział 1.1.7.4</i>
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie zastosowana	<i>Rozdział 1.1.7.6</i>
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art.11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	<i>Rozdział 1.1.8</i>
3) 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, o ile występują	<i>Rozdział 1.1.11.1</i>
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	<i>Rozdział 1.1.11</i> <i>Rozdział 1.1.11.2</i>
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	<i>Rozdział 1.1.11</i> <i>Rozdział 1.1.11.2</i>
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	<i>Rozdział 1.1.11</i> <i>Rozdział 1.1.11.2</i>
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	<i>Rozdział 1.1.11</i> <i>Rozdział 1.1.11.3</i> <i>Rozdział 1.1.11.4</i>
(...) w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	<i>Rozdział 1.1.3</i>



Jednocześnie informuję, iż wyniki zaprezentowane w papierowej wersji analizy ekonomicznej są rozbieżne z niektórymi wynikami zaprezentowanymi w przedłożonej elektronicznej wersji modelu tj. na str. 154 analizy ekonomicznej, tabela 72 i 73, wartość ICUR dla VPA + CLB + STP. Zwracam się z uprzejmą prośbą o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanego modelu analizy ekonomicznej, tak, aby zaktualizowana wersja analizy przekazana w wersji papierowej była zgodna z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelu farmakoekonomicznym. Ponadto, zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, zwracam się z uprzejmą prośbą o przedstawienie oszacowań urzędowej ceny zbytu leku Diacomit, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

*Poniżej przedstawiono poprawne wyniki analizy progowej wynikającej z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (w złożonej wersji papierowej analizy ekonomicznej, część wartości CUR dla strategii VPA + CLB + STP nie zmieniono po aktualizacji obliczeń wykonanej przed samym złożeniem wniosku, natomiast wszystkie wartości i obliczenia w elektronicznej wersji modelu są poprawne).*

**Tabela 3. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM.**

Perspektywa	Wartość CUR [zł/QALY]		Progowa cena zbytu netto leku Diacomit	
	VPA + CLB + STP	VPA + CLB + TPM	60 × 250 mg	60 × 500 mg
PPP	██████	██████	██████	██████
PPP+P	██████	██████	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której wartość CUR dla porównywanych interwencji jest jednakowa

\*\* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której wartość CUR dla porównywanych interwencji jest jednakowa

**Tabela 4. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.**

Perspektywa	Wartość CUR [zł/QALY]		Progowa cena zbytu netto leku Diacomit	
	VPA + CLB + STP	VPA + CLB + LEV	60 × 250 mg	60 × 500 mg
PPP	██████	██████	██████	██████
PPP+P	██████	██████	██████	██████

*Ponadto, zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oszacowano urzędową cenę zbytu leku Diacomit, przy której koszt stosowania strategii VPA + CLB + STP będzie nie wyższy niż koszt strategii VPA + CLB + TPM, tj. technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów / efektów*

(najniższej wartości CUR; zob. tabele powyżej). Innymi słowy, przeprowadzono analizę progową dla urzędowej ceny zbytu produktu Diacomit, przy której całkowite koszty strategii VPA + CLB + STP i VPA + CLB + TPM w modelu równoważą się. Oszacowane ceny z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) przedstawiono w tabeli.

Poniżej oszacowano urzędowe ceny zbytu leku Diacomit, przy których koszt stosowania strategii VPA + CLB + STP będzie nie wyższy niż koszt strategii VPA + CLB + TPM, tj. technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów / efektów (najniższej wartości CUR; zob. tabele w poprzednim pkt.). Innymi słowy, przeprowadzono analizę progową dla urzędowej ceny zbytu produktu Diacomit, przy której całkowite koszty strategii VPA + CLB + STP i VPA + CLB + TPM w modelu równoważą się. Ceny progowe obliczono oddzielnie z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 5. Oszacowanie urzędowej ceny zbytu produktu Diacomit, wynikające z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Perspektywa	Urzędowa cena zbytu leku Diacomit *	
	60 × 250 mg	60 × 500 mg
PPP	■	■
PPP+P	■	■

\* cena, przy której koszt stosowania strategii VPA + CLB + STP będzie nie wyższy niż koszt technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów / efektów (VPA + CLB + TPM)

## 1. Piśmiennictwo

- Aras 2015** Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015; 44:104-109.
- Foulon 2011** Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, de Cocq C, de Tourtchaninoff M, Dubru JM, Ghariani S, Grisar T, Legros B, Lienard F, Ossemann M, Tugendhaft P, van Bogaert P, van Rijckevorsel K, Verheulpen D, Vrielynck P; Working group of francophone reference centres for refractory epilepsy. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(3):175-82.
- IAP 2009** Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. Collaborators: Rajadhyaksha S, Kalra V, Potharaju NR, Singhi P, Shah KN, Yardi N, Murthy JM, Desai M, Ursekar M, Hegde A, Kumaresan G, Aneja S, Udani V, Mani J, Naik N, Gupta R, Passi GR, Chattopadhyay A, Nathan J, Sankhe M, Udani S. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. *Indian Pediatr.* 2009; 46(8):681-698.
- ILAE 2015** Wilmschurst 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.
- MZ 29/06/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68).
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: January 2015  
Dostępne online pod adresem: [guidance.nice.org.uk/cg137](http://guidance.nice.org.uk/cg137)  
Data ostatniego dostępu: 30 czerwca 2016 r.
- PTND 2013** Steinborn B. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. *BiFolium*, 2013

## 2. Załączniki

### 2.1. Status refundacyjny walproinianu i klobazamu

Leki zawierające walproinian objęte są ryczałtem, natomiast klobazam nie jest objęty refundacją w warunkach polskich.

Tabela 6. Status refundacyjny walproinianu i klobazamu w warunkach polskich (MZ 29/06/2016).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg, 100 szt.	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	34,88	44,61	44,61	Padaczka	ryczałt	3,56
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg, 100 szt.	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	14,26	18,67	13,38	Padaczka	ryczałt	8,49
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg, 100 szt.	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	21,06	27,91	26,77	Padaczka	ryczałt	4,34

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg, 30 szt. (blis.)	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	12,26	16,49	13,64	Padaczka	ryczałt	6,05
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg, 30 szt. (blis.)	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	16,85	22,73	22,73	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg, 30 szt.	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	15,66	21,48	21,48	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg, 30 szt	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	15,94	21,78	21,78	Padaczka	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chronosphere 100, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg, 30 szt. po 303 mg	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	5,02	6,69	4,55	Padaczka	ryczałt	5,34
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chronosphere 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg, 30 szt. po 3030 mg	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	42,23	52,15	45,46	Padaczka	ryczałt	9,89
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chronosphere 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg, 30 szt. po 758 mg	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,56	16,34	11,37	Padaczka	ryczałt	8,17
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chronosphere 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg, 30 szt. po 1515 mg	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,11	27,21	22,73	Padaczka	ryczałt	7,68

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	Depakine Chronosphere 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg, 30 szt. po 2273 mg	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	31,59	39,65	34,10	Padaczka	ryczałt	8,75
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	ValproLEK 300, tablety o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	9,67	13,77	13,64	Padaczka	ryczałt	3,33
<i>Acidum valproicum + Natrii valproas</i>	ValproLEK 500, tablety o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	16,09	21,93	21,93	Padaczka	ryczałt	3,20