

ANALIZA EKONOMICZNA

Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania

Wersja 1.00

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[REDACTED]

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[REDACTED]

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy:

[REDACTED]

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Streszczenie.....	7
1. Wstęp.....	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem decyzyjny.....	9
1.3. Sposób finansowania.....	10
1.4. Problem zdrowotny.....	11
1.5. Oceniana interwencja i komparatory.....	13
2. Metodyka analizy ekonomicznej.....	15
2.1. Strategia analityczna.....	15
2.2. Perspektywa analizy.....	15
2.3. Horyzont czasowy.....	15
2.4. Technika analityczna.....	16
2.5. Dyskontowanie.....	16
2.6. Analiza wrażliwości.....	17
2.7. Próg opłacalności.....	18
3. Walidacja.....	19
3.1. Walidacja wewnętrzna.....	19
3.2. Walidacja konwergencji.....	19
3.3. Walidacja zewnętrzna.....	20
4. Dane uwzględnione w analizie.....	21
4.1. Dane dotyczące populacji.....	21
4.2. Struktura modelu.....	21
4.3. Dane dotyczące efektów zdrowotnych.....	25
4.4. Ocena kosztów.....	34
5. Wyniki analizy.....	47
5.1. Analiza deterministyczna.....	47

5.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	49
5.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	49
5.4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	50
5.5. Progowa analiza dla cen zbytu netto analizowanych leków	58
5.6. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	58
6. Wnioski końcowe.....	62
7. Dyskusja	63
8. Ograniczenia	64
9. Bibliografia	65
10. Spis tabel.....	68
11. Aneks	70
11.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania	70
11.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	75
11.3. Odnalezione doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia.....	76
11.4. Wykluczone analizy ekonomiczne wraz z przyczyną wykluczenia	78
11.5. Koszty stosowania preparatów uwzględnionych w analizie	78
11.6. Wyniki badania kwestionariuszowego	89

Wykaz skrótów i akronimów

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AK	Analiza kliniczna (<i>Clinical Analysis</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
CBZ	Karbamazepina (<i>Carbamazepine</i>)
CCA	Analiza kosztów-konsekwencji (<i>Cost-Consequences Analysis</i>)
CEUC	Krzywa akceptowalności kosztowej użyteczności (<i>Cost-Utility Acceptability Curve</i>)
CEAR	<i>The Cost-Effectiveness Analysis Registry Database</i>
CIP	Centralna Izba Przyjęć
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EEG	Elektroencefalografia (<i>Electroencephalography</i>)
GBP	Gabapentyna (<i>Gabapentin</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>Incremental Cost Utility Ratio</i>)
ISC	Niewystarczająca kontrola objawów (<i>Inadequate Seizure Control</i>)
ISCUAE	ISC i/lub UAE
LEV	Lewetyracetam (<i>Levetiracetam</i>)
LTG	Lamotrygina (<i>Lamotrigine</i>)
LY	Rok życia (<i>Life Year</i>)
NCGC	<i>National Clinical Guideline Centre</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OXC	Okskarbazepina (<i>Oxcarbazepine</i>)
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto (<i>Gross Domestic Product</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)

QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TPM	Topiramate (<i>Topiramate</i>)
UAE	Wycofanie z powodu występowania nieakceptowalnych działań niepożądanych (<i>Unacceptable Adverse Event</i>)
VPA	Walproinian (<i>Valproate</i>)
WHO	Światowa organizacja zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (analizy opłacalności) jest porównanie lewetyracetamu z aktualną praktyką (karbamazepina) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w monoterapii padaczki i ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów Levetiracetam GSK® (lewetyracetam; GlaxoSmithKline Sp. z o.o.) w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK®.

Metodyka analizy

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (LY, QALY) opracowano model Markova. Wskaźniki użyteczności uzyskano z opublikowanych doniesień naukowych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury. Dane kosztowe pochodziły z publikacji NFZ oraz od Zamawiającego, a koszty leczenia i monitorowania pacjenta z lub bez napadów padaczkowych zostały oszacowane na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów zajmujących się na co dzień leczeniem pacjentów z padaczką. W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej.

Analiza ekonomiczna składa się z zestawienia kosztów i konsekwencji, a także z analizy kosztów-użyteczności. Wybrano analizę kosztów-użyteczności, ponieważ umożliwia ona uwzględnienie wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Wyniki analizy

Analiza kosztów-konsekwencji

W zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana efektywność terapii wynosiła

QALY dla lewetyracetamu oraz QALY dla karbamazepiny

W analizie ekonomicznej stwierdzono, że całkowity koszt refundacji leków dla lewetyracetamu wynosi średnio na jednego pacjenta w , natomiast dla karbamazepiny odpowiednio . Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne był

Analiza kosztów-użyteczności

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że ICUR obliczony z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla lewetyracetamu wynosi za uzyskanie 1 dodatkowego QALY, natomiast z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (NFZ+pacjent) wynosi odpowiednio

Analiza wrażliwości

Większość z analizowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości czynników

[REDACTED]

Wnioski

Stosowanie lewetyracetamu zamiast karbamazepiny wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] lewetyracetamu zamiast karbamazepiny w horyzoncie [REDACTED] wynosi [REDACTED] zł, a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta - [REDACTED] zł. Przy obecnym progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł lewetyracetam w monoterapii padaczki stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania jest technologią [REDACTED].

Analiza ekonomiczna i model zostały opracowane z uwzględnieniem założeń modelu i analizy ekonomicznej przygotowanych przez [REDACTED]

[REDACTED]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (analizy opłacalności) jest porównanie lewetyracetamu z aktualną praktyką pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w monoterapii padaczki oraz ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów Levetiracetam GSK® (lewetyracetam; GlaxoSmithKline Sp. z o.o.) w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK®.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenie zdrowotne (płatnik publiczny oraz pacjent) w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [3].

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [32] jasno sprecyzowano badaną interwencję terapeutyczną - lewetyracetam, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe):

Populacja:	dorośli, jak również młodzież w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych W odniesieniu do typu napadów padaczkowych: napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione
Interwencja:	lewetyracetam (LEV) stosowany w monoterapii
Komparator:	karbamazepina (CBZ) stosowana w monoterapii
Efekty zdrowotne:	częściowa odpowiedź na leczenie (zmniejszenie o co najmniej 50% częstości napadów padaczkowych), całkowita odpowiedź na leczenie – brak napadów padaczkowych,

przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej kontroli napadów lub działań niepożądanych,

Wyniki: koszt terapii padaczki z perspektywy płatnika wyrażony w polskich złotych (zł),
 LY (lata życia),
 QALY (lata życia skorygowane jakością)
 ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością).

1.3. Sposób finansowania

Preparaty Levetiracetam GSK® od 1 lipca 2012 roku znajdują się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Wykaz) we wskazaniu padaczka lekooporna.

Proponowany zakres wskazań refundacyjnych: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Uzasadnieniem refundowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki są następujące aspekty:

- aktualne rekomendacje i praktyka stosowania lewetyracetamu jako leku pierwszego wyboru w terapii padaczki na świecie,
- dostęp do nowoczesnego leku, o lepszym profilu bezpieczeństwa oraz wyższej skuteczności w porównaniu do leków starej generacji,
- aktualna praktyka stosowania lewetyracetamu wcześniej niż po zdiagnozowaniu lekooporności u pacjenta z padaczką (pacjent przez pewien okres czasu sam finansuje terapię lewetyracetamem).

W analizie założono, że poszczególne warianty opakowań dla preparatów Levetiracetam GSK®, refundowane we wskazaniu padaczka,

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn. zm.). [20]

1.4. Problem zdrowotny

1.4.1. Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów - stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego i jego otoczenie. [33]

Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie co najmniej 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie większym niż 24 godziny. Pojedyncze napady i napady provokowane, szczególnie ostre napady objawowe w przebiegu ciężkich chorób ośrodkowego układu nerwowego lub chorób ogólnoustrojowych, a także drgawki gorączkowe nie spełniają kryteriów rozpoznania padaczki. [33]

1.4.2. Epidemiologia

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. Szacuje się, że u 5-10% populacji ogólnej wystąpi przynajmniej jeden napad padaczkowy w życiu (włączając w to drgawki gorączkowe). Wskaźnik rozpowszechnienia padaczki w Polsce wynosi 1%, podobnie jak w innych krajach europejskich oraz Ameryce Północnej. [18]

W Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tysięcy osób. [19] Zapadalność na padaczkę waha się w granicach 40-70/100 000/rok z dużą zmiennością w zależności od wieku (wynosi 72-250/100 000/rok w 1 r.ż.; w populacji osób dorosłych waha się w granicach 30-40/100 000/rok, natomiast w populacji pacjentów starszych powyżej 60 r.ż. wynosi 150/100 000, a w grupie wiekowej >85 r.ż. osiąga wartość aż 250/100 000/rok) [18]. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się poniżej 16 roku życia [33]. Wysoka zapadalność wśród dzieci wiąże się z licznymi czynnikami przedporodowymi i okołoporodowymi. Wzrost zachorowalności w populacji powyżej 65 roku życia ma natomiast związek z chorobami naczyniowymi mózgu, nowotworami i innymi schorzeniami okresu starzenia. Padaczka występuje 1,1-1,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. [34]

Więcej niż 60% przypadków stanowi padaczka objawiająca się napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, zwłaszcza u pacjentów, u których choroba rozpoczęła się w późniejszym wieku. W przypadku 50% pacjentów z padaczką udaje się ustalić etiologię napadów. Postać lekooporna rozwija się u 30% chorych z padaczką. [18]

Tabela 1. Szacowana populacja pacjentów z padaczką

Autor	Liczba pacjentów z padaczką ogółem (Polska)	Liczba pacjentów z padaczką lekooporną (Polska)
Rejdał 2010 [19]	300-400 tys. (ok. 1% populacji)	120 tys.
Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii [18]	ok. 400 tys. (roczny współczynnik zachorowań 40-70/ 100 tys.)	30%
Jędrzejczak 2006 [34]	ok. 400 tys.	x
Rekomendacja RK AOTM dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej z 2007 roku	x	30-50% Szacowana wielkość populacji pacjentów cierpiących na padaczkę lekooporną i stosujących leczenie lekami refundowanymi w tym rozpoznaniu to ok. 57 tys. osób.
Stanowisko RK AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	260-300 tys.	Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55-60 tys. osób, w tym u ok. 30-40 tys. osób powyżej 16 r.ż. choroba jest oporna na leczenie

1.4.3. Stosowane obecnie metody leczenia

Leczenie padaczki w każdym przypadku ma na celu osiągnięcie u chorego jak najskuteczniejszej kontroli napadów. Zmniejszenie częstości, ciężkości lub całkowite wyeliminowanie napadów padaczkowych można uzyskać dzięki unikaniu czynników wyzwalających, poprzez farmakoterapię lub leczenie chirurgiczne.

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone określeniem symptomatologii napadów oraz, jeśli to możliwe, zespołu padaczkowego, a także ustaleniem ich ewentualnej etiologii. Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być także oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych działań niepożądanych. Należy także uwzględnić cechy indywidualne pacjenta - płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową.

Istnieje ogólna zasada, aby leczenie rozpoczynać po wystąpieniu dwóch spontanicznych napadów padaczkowych (bez działania czynników prowokujących). Podjęcie leczenia po pierwszym napadzie toniczno-klonicznym można rozważać, jeżeli:

- był poprzedzony występującymi wcześniej napadami mioklonicznymi bądź częściowymi lub napadami typu *absence*,
- zapis EEG wykazuje zmiany w postaci wyładowań napadowych,
- u pacjenta stwierdza się objawy deficytu neurologicznego lub zmiany strukturalne w badaniach obrazowych,
- pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu. [19]

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się od podania jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni, zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku [18].

Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej dwoma kolejnymi, podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, czyli równoczesnego podawania więcej niż jednego leku, najlepiej dwóch, rzadko trzech. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym ryzykiem interakcji i działań niepożądanych. [19]

Jeżeli padaczka jest oporna na leczenie farmakologiczne, należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub stymulację nerwu błędnego. [18] Leczenie chirurgiczne polega najczęściej na wycięciu fragmentu kory mózgowej obejmującej ognisko padaczkowe. Wykonuje się również zabiegi, takie jak przecięcie ciała modzelowatego, których celem jest ograniczenie szerzenia się wyładowań napadowych w mózgu. Warunkiem wykonania zabiegu neurochirurgicznego jest dokładne umiejscowienie ogniska padaczkowego za pomocą badań neuroobrazowych. [33]

1.5. Oceniana interwencja i komparatory

1.5.1. Lewetyracetam

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego i Analizie klinicznej. [4, 32]

Ocenianą interwencję stanowi preparat Levetiracetam GSK® (lewetyracetam) stosowany w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Początkowa dawka terapeutyczna w leczeniu padaczki wynosi 500 mg dwa razy na dobę i może być osiągnięta po 2 tygodniach stosowania dawki 250 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co 2 tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę. [4]

Zdefiniowana dawka dobową (DDD) ustalana przez Światową Organizację Zdrowia dla lewetyracetamu została ustalona w 2005 r. na poziomie 1,5 g/dobę. [35]

1.5.2. Komparatory

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (APD) i Analizie klinicznej (AK). [4, 32]

Na podstawie wyników APD oraz AK stwierdza się, iż karbamazepina jest najczęściej stosowanym lekiem pierwszego wyboru w populacji pacjentów z napadami częściowymi, natomiast w przypadku napadów uogólnionych lekiem pierwszego wyboru jest walproinian. Oba leki wskazane są do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również napadów uogólnionych i obejmują prawie 90% całości sprzedaży DDD dla wskazania padaczka w Polsce. Obie substancje czynne są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu. Pozostałe leki refundowane we wskazaniu padaczka to leki najczęściej przestarzałe i stosowane tylko w rzadkich przypadkach u pacjentów ze szczególnymi wskazaniami do ich stosowania. [32]

Ze względu na to, że lewetyracetam w monoterapii wskazany jest w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych, karbamazepina została wybrana jako komparator. Dodatkowo brano po uwagę walproinian jako potencjalny komparator dla lewetryracetamu (ze względu na zarejestrowane wskazania do stosowania), jednak ponieważ to karbamazepina jest lekiem pierwszego wyboru w populacji pacjentów z napadami częściowymi, w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dla porównania lewetryracetamu z walproinianem w tej populacji chorych i ostatecznie lewetyracetam został porównany tylko z karbamazepiną.

2. Metodyka analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników analizy klinicznej [4]. Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTM [1] oraz spełnia minimalne wymagania dla analiz ekonomicznych zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia [3].

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej [REDACTED]

[REDACTED]. W ramach niniejszej analizy opracowano model ekonomiczny [REDACTED] dane, które zostały uwzględnione w tej analizie. Decydującym czynnikiem w takim podejściu do analizy, było to, iż [REDACTED]

2.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnośnie przeprowadzania oceny technologii medycznych analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz pacjent).

2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność.

Skuteczność lewetyracetamu oceniana była w dwóch badaniach klinicznych (Brodie 2007 [36] i KOMET [37]) w 52-tygodniowym okresie obserwacji. Padaczka jest schorzeniem przewlekłym i

wymaga stałego leczenia. Wyniki badania KOMET w analizowanej populacji wskazują, że zmiana schematu leczenia jest częsta. 25,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem oraz 28,8% leczonych karbamazepiną przerywa leczenie w okresie pierwszych 12 miesięcy terapii. [4]

horyzont czasowy analizy dla lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu został ustalony na poziomie . W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki analizy ekonomicznej.

2.4. Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego [4] wykazano, że lewetyracetam względem karbamazepiny istotnie redukuje ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z powodu braku skuteczności. Leczenie przeciwpadaczkowe zmniejsza liczbę napadów padaczkowych, a co za tym idzie, poprawia jakość życia pacjentów. Z tego powodu zdecydowano się przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności dla lewetyracetamu w porównaniu z karbamazepiną w analizowanym wskazaniu.

Analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy kosztów-użyteczności.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-użyteczności dla analizowanego porównania. Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR.

2.5. Dyskontowanie

Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTM w analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizach wrażliwości:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,

- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

2.6. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) jest metodą pozwalającą na ocenę wiarygodności uzyskiwanych wyników analizy. Polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich dla nich rozkładów, a następnie wielokrotne powtarzanie symulacji dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie odpowiednich przedziałów ufności, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CUAC).

Dla poszczególnych parametrów wartość średnią ich rozkładów przyjęto na poziomie wyjściowej wartości danego parametru. Dla parametrów efektywności klinicznej przyjęto rozkład gamma, natomiast dla cech populacji wyjściowej rozkład gamma lub rozkład normalny. Natomiast dla parametrów związanych z oceną jakości życia pacjentów przyjęto rozkład beta ucięty do przedziału [0,1].

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości w analizie przedstawiono wyniki modelu w zależności od zmian wartości stopy dyskontowej, horyzontu czasowego oraz skuteczności.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry, inne niż w analizie deterministycznej:

- roczną stopę dyskontową równą:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,

horyzont czasowy analizy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] wartość użyteczności stanów zdrowia według wyników badania [REDACTED]
[REDACTED]

2.7. Próg opłacalności

Zgodnie z komunikatem Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, z dnia 13.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 105 801 zł (komunikat został wydany zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust.2 pkt 7 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696), gdzie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalono w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca).

Tym samym kwota 105 801 zł była stosowana w niniejszej analizie ekonomicznej jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią. [2]

3. Walidacja

3.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

3.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej, w tym rejestru analiz CEAR (CEA Registry) w celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających terapię nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.3. Walidacja zewnętrzna

Modelowanie oparto na bezpośrednich dowodach empirycznych dotyczących przebiegu leczenia padaczki. Wyniki dla leków przeciwpadaczkowych ogółem przeniesiono dla uwzględnionych w analizie interwencji.

4. Dane uwzględnione w analizie

4.1. Dane dotyczące populacji

W analizie średni wiek hipotetycznej kohorty pacjentów ustalono na [REDACTED]. Wiek pacjentów został przyjęty zgodnie z wiekiem pacjentów w grupie leczonej karbamazepiną w badaniu [REDACTED]. Zgodnie ze wskazaniami do stosowania dla lewetyracetamu, wiek pacjentów uwzględnionych w analizie został ograniczony do chorych w wieku co najmniej 16 lat.

4.2. Struktura modelu

Model ekonomiczny został opracowany [REDACTED] przy udziale eksperta [REDACTED] zajmującego się w codziennej praktyce leczeniem pacjentów z padaczką.

4.2.1. Schemat leczenia pacjenta z padaczką

Obecnie pacjent z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi rozpoczyna terapię od stosowania monoterapii karbamazepiną. W przypadku niepowodzenia terapii leczenie karbamazepiną zastępowane jest przez terapię jednym z leków drugiego wyboru, również z grupy leków obecnie refundowanych we wskazaniu padaczka lekooporna. W przypadku kolejnego niepowodzenia leczenia stosowane jest leczenie skojarzone w ramach terapii adjuwantowej.

Rozszerzenie refundowanych wskazań do stosowania dla lewetyracetamu o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie powstaniem hipotetycznej sekwencji leczenia pacjentów z padaczką, w której karbamazepina, lek pierwszego wyboru w przypadku napadów częściowych, u części pacjentów zostanie zastąpiona przez lewetyracetam.

4.2.2. Stany zdrowia uwzględnione w modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.3. Przejścia pomiędzy stanami zdrowia

Przemieszczanie pacjenta pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia wyznaczone jest poprzez prawdopodobieństwa przejść pochodzące z [REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty i efekty zdrowotne ponoszone i uzyskiwane w długim okresie (koszty generowane zwłaszcza przez pacjentów nieodpowiadających na leczenie). W analizie przyjęto, że okres [REDACTED] jest wystarczającym czasem uchwycenia różnic w zakresie kosztów i korzyści związanych z porównywanymi terapiami. W modelu uwzględniono [REDACTED] horyzontem analizy.

Długość cyklu została arbitralnie ustalona na poziomie [REDACTED].

Dane dotyczące prawdopodobieństwa przerwania terapii lub remisji w krótkim okresie do [REDACTED] (pierwsze [REDACTED]) zostały uzyskane z [REDACTED]

Pacjent ze zmniejszeniem częstości napadów (częściowa odpowiedź na leczenie) kontynuuje leczenie tym samym lekiem przez maksymalny okres [REDACTED]. Pacjent, u którego występuje niepowodzenie leczenia w dowolnym okresie rozpoczyna leczenie innym lekiem przeciwpadaczkowym (MIX) w drugiej monoterapii. W analizie przyjęto założenie, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [19]

Pacjent, który uzyskał remisję choroby, kontynuuje w kolejnych cyklach leczenie tym samym lekiem. Dane dotyczące prawdopodobieństwa przerwania terapii przy całkowitej odpowiedzi na leczenie zostały uzyskane z [REDACTED]

W przypadku drugiej monoterapii zastosowano te same parametry i zasady co opisane powyżej (dla pierwszej monoterapii) z tym, że brak odpowiedzi na leczenie w przypadku drugiej monoterapii skutkuje rozpoczęciem [REDACTED]. Tak jak w modelu [REDACTED] w niniejszej analizie wybrano jeden spośród leków refundowanych obecnie we wskazaniu padaczka lekooporna [REDACTED], ponieważ celem analizy jest ocena monoterapii stosowanej u nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką a nie kolejnych linii leczenia.

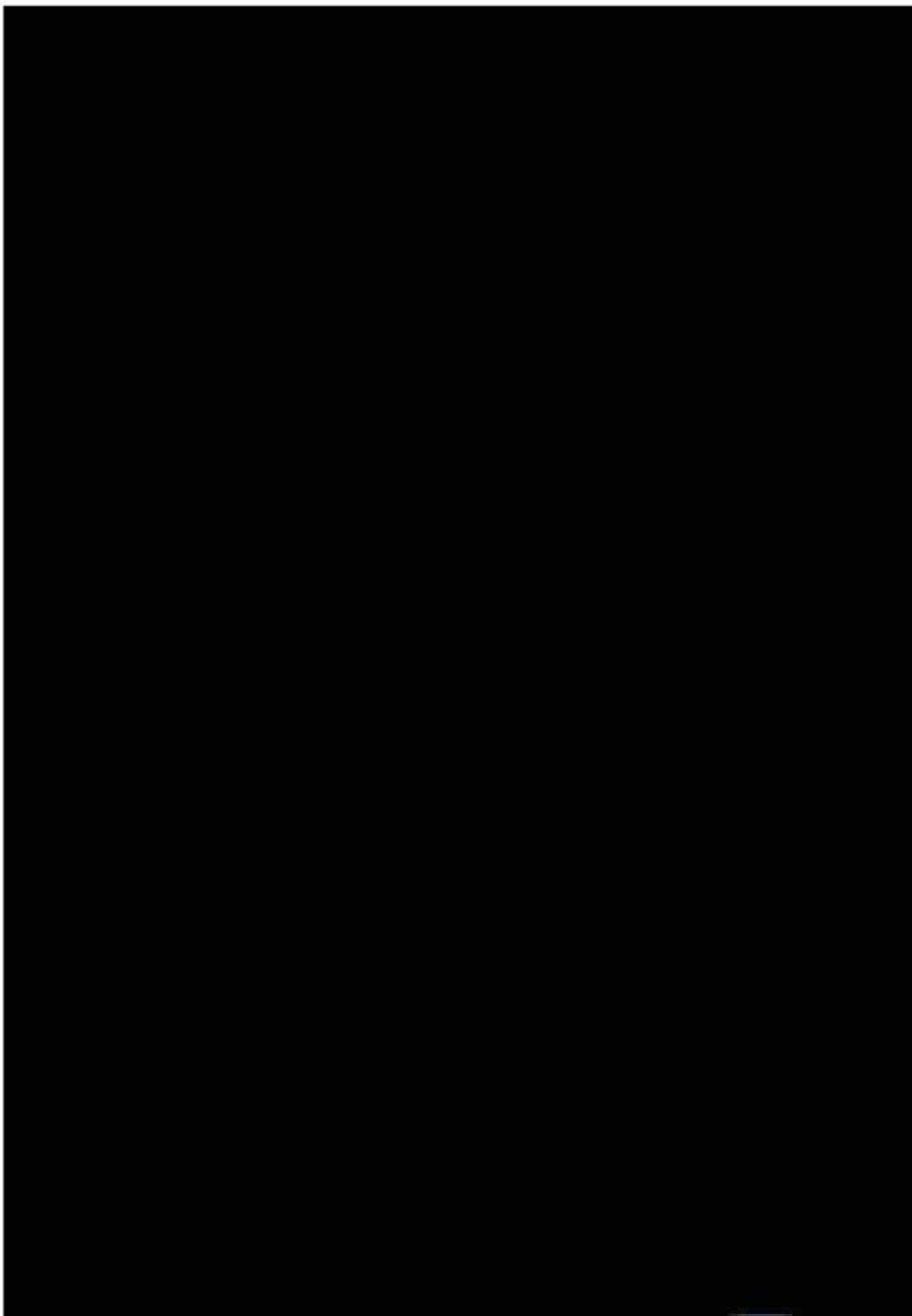
W trakcie każdego z cykli pacjent mógł trafić do stanu „zgon”, dla którego prawdopodobieństwo było zależne tylko od wieku i płci pacjenta.

W ramach niniejszej analizy porównywano koszty i konsekwencje zdrowotne terapii u nowo zdiagnozowanych pacjentów, dlatego przyjęto następujące założenia:

- pacjent po niepowodzeniu monoterapii rozpoczyna leczenie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przyjęty schemat modelu i założenia są spójne ze schematem i założeniami modelu ekonomicznego [REDACTED].

Model Markowa został przygotowany w programie MS Excel 2010 w celu odzwierciedlenia przejść pomiędzy wzajemnie wykluczającymi się stanami opisanymi powyżej. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 2)



4.3. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewetyracetamu oraz karbamazepiny w monoterapii padaczki zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania dla lewetyracetamu [4] oraz analizy ekonomicznej [REDACTED]

4.3.1. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewetyracetamu w monoterapii

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań RCT [4]

Opracowany model ekonomiczny, tak jak model [REDACTED] uwzględnia wyniki dotyczące efektywności klinicznej leków w odniesieniu do dwóch najistotniejszych punktów końcowych (niepowodzenie leczenia oraz brak napadów padaczkowych).

Kumulacja ilościowa wyników 2 randomizowanych badań klinicznych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka niepowodzenia leczenia w okresie 12 miesięcy obserwacji. Stwierdzono jednak istotną statystycznie heterogeniczność wyników dwóch badań. W badaniu KOMET, pragmatycznej próbie klinicznej oceniającej efektywność praktyczną leków, wykazano, że lewetyracetam istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia w porównaniu z karbamazepiną w okresie 12 miesięcy obserwacji, podczas gdy w pracy Brodie 2007, oceniającym efektywność eksperymentalną leków, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w okresie 6 miesięcy obserwacji dla tego punktu końcowego. Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki dotyczące efektywności praktycznej leków.

W odniesieniu do braku napadów padaczkowych w metaanalizie dwóch badań klinicznych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Ze względu na brak heterogeniczności pomiędzy wynikami tych badań, w analizie ekonomicznej zdecydowano się uwzględnić wyniki kumulacji ilościowej dwóch prac.

4.3.2. Wpływ ocenianych stanów chorobowych na jakość życia pacjentów

W celu ustalenia wartości użyteczności dla chorych z padaczką przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy The CEA Registry. Przeszukanie tej bazy pozwoliło na odnalezienie danych, które umożliwiły ustalenie bazowych użyteczności skojarzonych z analizowaną jednostką chorobową.

W wyniku przeszukania bazy *The Cost-Effectiveness Analysis Registry Database* (CEA Registry) [5] odnaleziono wstępnie 11 publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z padaczką, z czego do

weryfikacji na podstawie pełnych tekstów włączono trzy doniesienia. Celem odnalezienia dodatkowych prac przeszukano takie bazy informacji medycznych jak Medline, The Cochrane Library oraz Embase (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona [redacted]). Nie odnaleziono dodatkowych pierwotnych źródeł dotyczących jakości życia w analizowanej populacji.

W rozdziale 11.1.3 przedstawiono dokładną strategię wyszukiwania, wyniki przeszukania dla poszczególnych baz informacji medycznej, a w rozdziale 11.3 zestawiono wartości użyteczności na podstawie wszystkich 11 odnalezionych wstępnie doniesień naukowych.

Po dokładnym przeanalizowaniu danych dostępnych w tych publikacjach pod kątem przydatności w niniejszej analizie, w pracy uwzględnione zostały wartości użyteczności przedstawione w nierandomizowanym badaniu Salai 2002 (wyniki tego badania opublikowano w analizach Wilby 2005 [15] i Hawkins 2005 [9]) oraz Messori 1998 (wyniki tego badania opublikowano w pracy Bolin 2010 [16]). W badaniu Salai 2002 oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D; wartość użyteczności mierzono po 6 miesiącach terapii w grupie 125 pacjentów rozpoczynających leczenie skojarzone, natomiast w badaniu Messori 1998 oceniano jakość życia za pomocą metody TTO (time-trade-off) w grupie 81 pacjentów w okresie powyżej 6 miesięcy.

Dla każdego z analizowanych stanów zdrowia obliczono wartość użyteczności związaną z brakiem napadów, zmniejszeniem liczby napadów o co najmniej 50% lub brakiem odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie liczby napadów o mniej niż 50%). W celu oceny niepewności wyników w analizie uwzględniono rozkład beta.

W ramach analizy deterministycznej przyjęto średnią wartość dla poszczególnych stanów zdrowia z dwóch badań, natomiast w analizie wrażliwości testowano wpływ skrajnych wartości użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej.

Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 2)

Tabela 2. Parametry wykorzystane w kalkulacji użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Stan zdrowia	Parametr	Wartość użyteczności średnia			Rozkład
		Selai 2002	Messori 1998	Analiza deterministyczna	
Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia	uPH	1	1	1	[redacted]
Wartość użyteczności dla braku napadów	uSF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Stan zdrowia	Parametr	Wartość użyteczności średnia			Rozkład
		Selai 2002	Messori 1998	Analiza deterministyczna	
Wartość użyteczności dla zmniejszenie liczby napadów (zmniejszenie o co najmniej 50%)	uNSF	■	■	■	
Wartość użyteczności dla braku odpowiedzi na leczenie	uNR	■	■	■	
Wartość użyteczności dla zgonu	uD	0	0	0	■

Dla wartości jakości życia uwzględniono rozkład beta (alfa, beta) gdzie alfa = średnia, beta = 1 - średnia

4.3.3. Odpowiedź na pierwszą monoterapię w pierwszym cyklu

Wartości bazowe

W zgodnej opinii ekspertów, karbamazepina jest lekiem z wyboru u nowo zdiagnozowanych pacjentów z częściową padaczką. W modelu przyjęto założenie, że karbamazepina jest komparatorem, dla którego [REDACTED] [REDACTED] Względem tych wyników następnie wyznaczane były prawdopodobieństwa dla porównywanych interwencji.

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 3. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla karbamazepiny w monoterapii

Czas trwania terapii [mies.]	Niepowodzenie terapii	Remisja	
	$p_{Fail}(\alpha; \beta)$	p_{Rem}	p_{RemSF}
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Względne efekty zdrowotne



Po uzyskaniu przez pacjenta całkowitej kontroli napadów padaczkowych prawdopodobieństwo wtórnego niepowodzenia terapii wyznaczane jest według zasad opisanych w rozdziale 4.3.6.

Tabela 4. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii

Czas trwania terapii [mies.]	CBZ	VPA	LEV	LTG	OXC	TPM	GBP
Niepowodzenie leczenia (p_{Fail})							
HR=							
Remisja warunkowa (p_{RemSF})							
HR=							

4.3.4. Wycofanie pacjenta z leczenia

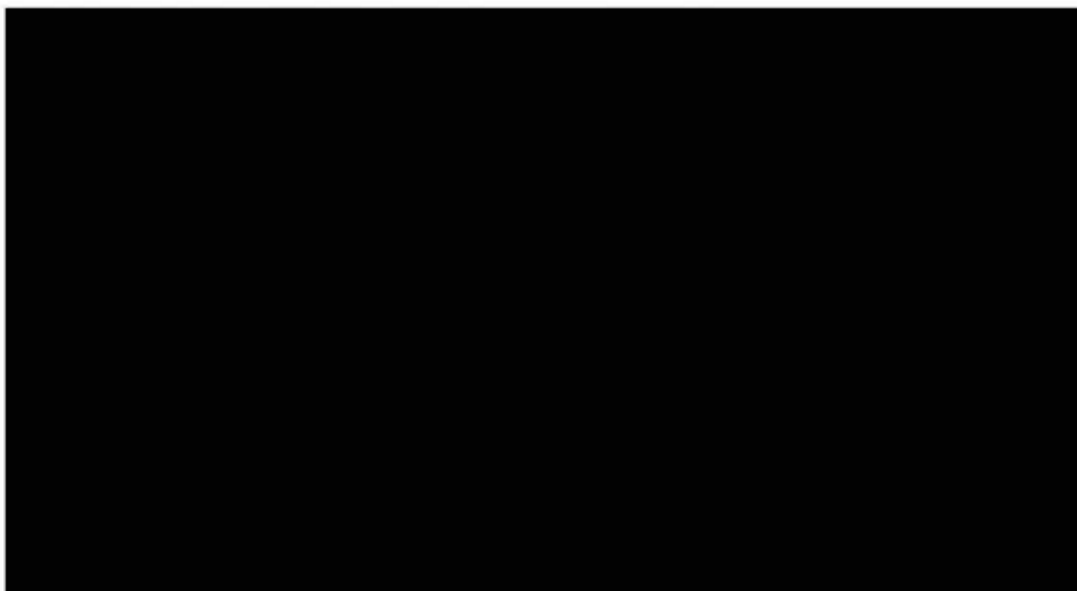
Wycofanie pacjenta z leczenia może być spowodowane wystąpieniem trzech zdarzeń:

W badaniu wskazywano, że przyczyna niepowodzenia leczenia może mieć wpływ na prawdopodobieństwo odpowiedzi w kolejnej terapii. W pracy tej graficznie przedstawiono wyniki

odnośnie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano brak odpowiedzi na leczenie w okresie ponad 5 lat obserwacji – dane przedstawiono dla 100-dniowych okresów. Dane te wskazują, że przerwanie leczenia przez pacjentów w pierwszym okresie po rozpoczęciu leczenia (100-200 dni) związane jest ze złym tolerowaniem terapii i występowaniem działań niepożądanych, natomiast przerwanie leczenia związane z niewystarczającą skutecznością leczenia pojawia się w okresie późniejszym – po ustaleniu tolerowanej przez pacjenta dawki [REDACTED]. Na potrzeby analizy przyjęto, że odsetki pacjentów przerywających leczenie z jakiegokolwiek powodu były stałe w trakcie 100 dni. Zgodnie z przyjętą długością cyklu wyznaczono częstość występowania niepowodzenia leczenia dla [REDACTED]

Rysunek 2 przedstawia rozkład czasu do niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych (UAE), niewystarczającej kontroli objawów (ICS) oraz ich kombinacji (ICSUAE).

Rysunek 2. Rozkład czasu do niepowodzenia leczenia według przyczyny



W analizie uwzględniono dwa warianty, łącząc pacjentów z niepowodzeniem leczenia z powodu ICSUAE z pacjentami z:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie parametrów uwzględnionych w modelu przedstawiono poniżej w Tabeli 5.

Tabela 5. Niepowodzenie leczenie ze względu na przyczynę

Czas trwania terapii [mies.]	Odsetek niepowodzeń leczenia ze względu na przyczynę (wariant bazowy)		Odsetek niepowodzeń leczenia ze względu na przyczynę (analiza wrażliwości)	
	UAE (α ; β)	ICS	UAE (α ; β)	ICS
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

4.3.5. Odpowiedź na drugą monoterapię w pierwszym cyklu

Pacjenci, u których występuje niepowodzenie leczenia po pierwszej monoterapii rozpoczynają leczenie nowym lekiem.

Wyniki badania klinicznego na grupie nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką, Kwan 2000 [28], wskazują, że niepowodzenie leczenia w pierwszej monoterapii może wskazywać na mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na inny lek w kolejnej monoterapii. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia w drugiej monoterapii w porównaniu do pierwszej jest porównywalne (45% vs 47%), gdy przyczyną niepowodzenia w pierwszej monoterapii jest występowanie działań niepożądanych. W przypadku niepowodzenia terapii w pierwszej monoterapii z powodu niewystarczającej kontroli napadów, prawdopodobieństwo uzyskania kontroli napadów wynosi odpowiednio (11% vs 47%).

Opierając się na powyższych faktach, na potrzeby analizy przyjęto założenia:

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

W tabeli poniżej (Tabela 6) zestawiono prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia oraz remisji dla drugiej monoterapii w zależności od odpowiedzi w poprzedniej monoterapii.

Tabela 6. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie i remisji dla karbamazepiny w drugiej monoterapii z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia leczenia w pierwszej monoterapii #

Czas trwania terapii [mies.]	Niepowodzenie leczenia UAE		Niepowodzenie leczenia ISC	
	$p_{Failuae}$	$p_{RemSFuae}$	$p_{Failisc}$	$p_{RemSFisc}$
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

- wyniki przedstawione dla RR=0,25

4.3.6. Odpowiedź na terapię po uzyskaniu całkowitej kontroli napadów

Wyniki badań wskazują, że zarówno w przypadku monoterapii, jak i terapii skojarzonej, prawdopodobieństwo zmiany terapii zmniejsza się wraz z wydłużaniem się okresu stosowania danej terapii. Dlatego wydaje się niewskazane przyjmowanie założenia █

Dane dotyczące wartości prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia po uzyskaniu remisji uzyskano z █

Ponieważ w badaniu █ zaprezentowano wyniki dla █

Niepewność dla tych parametrów została oszacowana z wykorzystaniem rozkładu beta. W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla prawdopodobieństwa niepowodzenia terapii. (Tabela 7)

Tabela 8. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji w terapii adjuwantowej

Lek	Niepowodzenie terapii (NR)	Remisja (SF)
██████████	████	████

Tabela 9. Prawdopodobieństwo niepowodzenia po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi dla terapii adjuwantowej

Czas trwania terapii [mies.]	6-miesięczne prawdopodobieństwo	alfa; beta
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████
■	████	██████████

Po niepowodzeniu terapii adjuwantowej pacjenci kontynuują terapię adjuwantową (terapia podtrzymująca), ale znajdują się cały czas w stanie niepowodzenia leczenia (przyjęty schemat terapii padaczki został uproszczony na potrzeby niniejszego modelu; w rzeczywistości chorzy nieodpowiadający na terapię leczenia są innymi schematami terapii adjuwantowej lub kwalifikowani są do leczenia chirurgicznego).

4.4. Ocena kosztów

Przedmiotem niniejszej analizy jest porównanie kosztów stosowania preparatów Levetiracetam GSK® (lewetyracetam) z kosztami aktualnej praktyki leczenia – karbamazepiny w monoterapii padaczki z napadami częściowymi u nowo zdiagnozowanych pacjentów w warunkach polskich.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika publicznego+pacjent. W analizie zostały uwzględnione:

- koszty związane z rozpoczęciem terapii oraz koszty zmiany terapii (diagnostyka),
- dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjenta z remisją choroby (wizyty kontrolne),

- dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjenta z brakiem remisji (koszty leczenia napadów padaczkowych),
- koszty leków przeciwpadaczkowych.

W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Informacje na temat respondentów i wyników uzyskanych w ankiecie zamieszczono w rozdziale 11.6.

Do oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wykorzystano aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ (wrzesień 2012 r.) [38-45]

Koszty dotyczące farmakoterapii zostały określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego cen leków refundowanych [46]. Przy opracowywaniu kosztów farmakoterapii uwzględniano obowiązujące zasady zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych. [20]

Ocenę kosztów opieki nad pacjentami z padaczką oparto na następującym schemacie postępowania:

- identyfikacja częstości rozliczania poszczególnych świadczeń zdrowotnych na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów,
- identyfikacja rodzajów zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem na podstawie badania kwestionariuszowego wśród ekspertów,
- przypisanie kosztu zużywanym zasobom,
- określenie kosztów opieki.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie preparatów lewetyracetamu, karbamazepiny oraz innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych po niepowodzeniu leczenia,
- finansowanie badań diagnostycznych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych / wizyt kontrolnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć) oraz innych związanych z leczeniem występującego napadu padaczkowego.

Z perspektywy pacjenta uwzględniono jedynie koszt dopłaty pacjenta do leku refundowanego.

Cenę punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne ustalono w oparciu o informacje zawarte w Informatorze o umowach zawartych na rok 2012 przez Wojewódzkie Oddziały NFZ ze świadczeniodawcami. [47]

Uwzględniony koszt punktu rozliczeniowego za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej, przedstawiając parametry [REDACTED] (Tabela 10)

Tabela 10. Koszt punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne

Świadczenie	Koszt punktu rozliczeniowego (zakres)	alfa; beta
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wycenę punktową świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 11)

Tabela 11. Wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne

Świadczenie	Koszt punktu rozliczeniowego
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Świadczenie	Koszt punktu rozliczeniowego
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.1. Koszt stosowanie lewetyracetamu

Koszt stosowania lewetyracetamu został oszacowany na podstawie informacji od Podmiotu zamawiającego (GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.) na podstawie [REDACTED]

W obliczeniach wykorzystano zasady refundacji wprowadzone Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [20]

Ponieważ do tej pory preparat Levetiracetam GSK® nie był refundowany (znajduje się na liście leków refundowanych od września 2012 r.), przy ustalaniu ceny za 1mg substancji czynnej posłużono się udziałem [REDACTED]

Zgodnie Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego wg DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia. Jeżeli informacje o obrocie ilościowym nie są dostępne wykorzystuje się informacje najbardziej aktualne. Przy ustalaniu cen za 1mg substancji czynnej uwzględniono aktualną podstawę limitu dla grupy limitowej lewetyracetamu. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztu stosowania lewetyracetamu uwzględnionego w analizie. (Tabela 12)

Tabela 12. Koszt stosowania 1 mg lewetyracetamu – Levetiracetam GSK

Opakowanie Levetiracetam GSK	DDD / opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Udział leku w rynku DDD lewetyracetamu #	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa za DDD/opakowanie [zł]	Koszt stosowania 1 mg lewetyracetamu z perspektywy płatnika	Koszt stosowania 1 mg lewetyracetamu z perspektywy pacjenta
250mg (50 tabl)	■	■	■	■	■	■	■
500mg (50 tabl)	■	■	■	■	■	■	■
750mg (50 tabl)	■	■	■	■	■	■	■
1000mg (50 tabl)	■	■	■	■	■	■	■
						■	■

- ponieważ, preparat Levetiracetam GSK® nie był do tej pory refundowany, przy ustalaniu ważonej ceny za 1 mg substancji czynnej

4.4.2. Koszt komparatorów

Koszt leków został oszacowany jako zalecana dawka wyrażona w mg pomnożona przez ważony średni jednostkowy koszt za mg. Średnia ważona cena została skalkulowana na podstawie sprzedaży dawek DDD i została ustalona dla każdej substancji czynnej osobno. W analizie probabilistycznej wykorzystano rozkład [REDACTED] w oparciu o parametry [REDACTED]. W tabeli poniżej zestawiono koszty stosowania poszczególnych substancji czynnych (Tabela 13). Zestawienie dla poszczególnych preparatów w ramach grup limitowych zaprezentowano w rozdziale 11.5.

Tabela 13. Koszt substancji czynnych

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

4.4.3. Koszt rozpoczęcia leczenia – diagnostyka padaczki

Rozpoznanie u pacjenta padaczki oraz wdrożenie terapii rozpoczyna się od diagnostyki, której najistotniejszym problemem jest zlokalizowanie ogniska padaczkowego. Diagnostyka padaczki w Polsce może odbywać się w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie. Proces diagnostyczny rozpoczyna się najczęściej po pierwszym napadzie, ale w niektórych przypadkach pacjenci zgłaszają się do lekarza dopiero po jakimś czasie trwania napadów.

Do oceny kosztów związanych z diagnostyką padaczki wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] zř. (Tabela 14)

Tabela 14. Koszt diagnostyki padaczki

[REDACTED]

4.4.4. Koszt leczenia pacjenta bez napadów padaczkowych

Monitorowanie i prowadzenie leczenia pacjenta z padaczką bez występowania napadów padaczkowych odbywa się w ramach wizyt kontrolnych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów zajmujących się leczeniem padaczki, średni koszt leczenia pacjenta bez napadów padaczkowych został oszacowany na poziomie [REDACTED] na 1 cykl. (Tabela 15)

Tabela 15. Koszt leczenia pacjenta bez napadu padaczkowego

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

4.4.5. Koszt leczenia pacjenta z napadami padaczkowymi

W przypadku wystąpienia napadu padaczkowego, w zależności od jego typu i ciężkości pacjent może

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy określaniu kosztu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej oraz charakterystyki wyjściowej chorych w badaniach klinicznych dla innych leków

przeciwpadaczkowych przyjęto założenie, że częstość napadów przed rozpoczęciem terapii wynosiła średnio [REDACTED]. W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie w analizie deterministycznej przyjęto, że pacjent uzyskał [REDACTED] liczby napadów padaczkowych, natomiast w analizie probabilistycznej liczba napadów zmniejszyła się w zakresie 50-99% liczby wyjściowej napadów padaczkowych. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie u pacjenta występuje [REDACTED].

Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów zajmujących się leczeniem padaczki średni koszt leczenia pacjenta z napadem padaczkowym został oszacowany na poziomie [REDACTED]. (Tabela 16)

Tabela 16. Koszt leczenia napadu padaczkowego

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

[REDACTED]

5. Wyniki analizy

5.1. Analiza deterministyczna

5.1.1. Wyniki kliniczne

Wyniki analizy efektywności praktycznej stosowania lewetyracetamu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi w porównaniu do karbamazepiny w 6-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

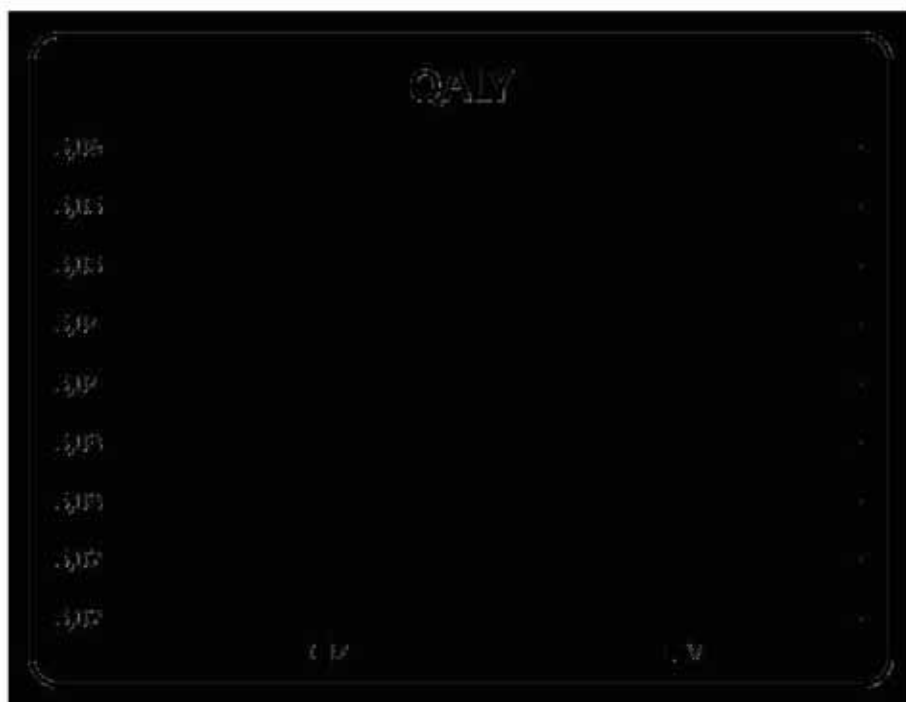
Wyniki analizy wskazują, że stosowanie preparatów Levetiracetam GSK® w analizowanym wskazaniu zamiast karbamazepiny [REDACTED].

Oszacowana w modelu średnia długość życia [REDACTED] horyzontu czasowego wynosi [REDACTED] natomiast średnia wartość lat życia skorygowanych ich jakością wynosi odpowiednio [REDACTED] QALY dla lewetyracetamu oraz [REDACTED] QALY dla karbamazepiny.

Tabela 17. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym 6 lat

Kategoria wyników	Lewetyracetam	Karbamazepina	Różnica Inkrementalna
Zdyskontowane lata życia z padaczką w horyzoncie [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY) w horyzoncie [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 1. Wyniki kliniczne (QALY) w horyzoncie czasowym analizy – 6 lata



5.1.2. Wyniki ekonomiczne

[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]

5.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – lewetyracetamu oraz karbamazepiny.

Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy 6 lat

Kategoria wyników	Levetiracetam GSK	Karbamazepina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria wyników	Levetiracetam GSK	Karbamazepina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 21. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie

Kategoria wyników	Levetiracetam GSK	Karbamazepina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	

5.4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmian poszczególnych czynników na wyniki analizy:

- roczna stopa dyskontowa równa:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.5. Progowa analiza dla cen zbytu netto analizowanych leków

[Redacted text]

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto	Progowa cena zbytu netto	% zmiany

5.6. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[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]



6. Wnioski końcowe

Stosowanie lewetyracetamu zamiast karbamazepiny wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty stosowania lewetyracetamu są [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przy obecnym progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł lewetyracetam w monoterapii padaczki stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami u nowo zdiagnozowanych pacjentów jest technologią [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ograniczenia

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

9. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> [10.08.2012]
2. AOTM, Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>
3. 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
 [Redacted] Analiza Kliniczna – Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania – przegląd systematyczny. [Redacted]
5. The Cost Effectiveness Analysis Registry Database: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>
6. Suh, Guk-Hee, Lee, Sang Keol, Economic Evaluation of Add-on Levetiracetam for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy in Korea., *Psychiatry Investig*,2009-Sep; 6(3):185-93
7. Vera-Llonch, Montserrat, Brandenburg, Nancy A, Oster, Gerry, Vera-Llonch, Montserrat, Cost-effectiveness of Add-on Therapy with Pregabalin in Patients with Refractory Partial Epilepsy., *Epilepsia*,2008-Mar; 49(3):431-7
8. Balabanov, Pavel P, Zahariev, Zahary I, A pharmacoeconomic comparison of monotherapy with Tegretol, Finlepsin and Trileptal (preliminary data)., *Folia Med (Plovdiv)*,2006; 48(2):37-43
9. Hawkins, Neil, Chadwick, David, Drummond, Michael, Epstein, David, Kainth, Anita, Sculpher, Mark, Wilby, Jennifer, Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model., *Med Decis Making*,2005 Sep-Oct; 25(5):493-510
10. Remák, E, Adriaenssen, I, Hutton, J, Peeters, K, Price, M, A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK. An initial assessment of cost-effectiveness of topiramate., *Eur J Health Econ*,2003-Nov; 4(4):271-8
11. Forbes, Raeburn B, Eljamel, Sam, Macdonald, Shirley, Roberts, Richard C, Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy., *Seizure*,2003-Jul; 12(5):249-56
12. Messori, A, Becagli, P, Cincotta, M, Labbate, M G, Trippoli, S, Zaccara, G, Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis., *Eur J Clin Pharmacol*,1998-Feb; 53(6):421-7
13. Langfitt, J T, Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy., *Epilepsia*,1997-Feb; 38(2):154-63
14. King, J T, Justice, A C, O'Connor, M J, Sperling, M R, A cost-effectiveness analysis of anterior temporal lobectomy for intractable temporal lobe epilepsy., *J Neurosurg*,1997-Jul; 87(1):20-8
15. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Apr;9(15):1-157, iii-iv. Review
16. Bolin, K, Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden., *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 406–412
17. Selai CE, TrimbleM, PriceML. Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. In: ISPOR Fifth Annual European Conference; 3–5 November 2002; Rotterdam, the Netherlands.
18. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. *Epileptologia* 2002; 10: 109-130
19. Rejda K; Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6:131-136

20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zmianami)
 21. NCGC. The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2012
 22. Catrin Tudur Smith, Anthony G Marson, David W Chadwick at al. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials* 2007, 8:34 <http://www.trialsjournal.com/content/8/1/34>
 23. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug 29 <http://jnnp.bmj.com/content/early/2012/08/29/jnnp-2011-300376.long>
 24. AG Marson, R Appleton, GA Baker, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 37
 25. Anthony G Marson, Asya M Al-Kharusi, Muna Alwaidh, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–15
 26. Laura Bonnett, Catrin Tudur Smith, David Smith, et al. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol* 2012; 4: 331–40
 27. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):402-8.
 28. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
 29. Lhatoo SD, Sander JWAS, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy: an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed epilepsy followed up prospectively over 11–14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:632–637
 30. Spackman DE, Yeates A, Rentz A, Hutton J. The cost-effectiveness of zonisamide as adjunctive therapy in adult partial seizure epilepsy. *Journal of Medical Economics*. 2007; 10: 455-473.
 31. Blais L, Sheehy O, St-Hilaire JM, et al. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(5):493-503.
 32. ██████████ analiza problemu decyzyjnego. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania; wersja 1.00 ██████████
 33. Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna*; Kraków 2006
 34. Jędrzejczak J.: *Padaczka*. BNP Lublin 2006: 13-17
 35. WHO - http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX14
 36. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007 VL: 68 NO: 6 PG: 402-8.
 37. Trinka E, Marson A.G, Van Paesschen W. et al. KOMET: An unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2012) (In press).
 38. Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
 39. Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
 40. Zarządzenie Nr 74/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
-

41. Zarządzenie Nr 90/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
42. Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
43. Zarządzenie Nr 52/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: rehabilitacja lecznicza.
44. Zarządzenie Nr 71/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ratownictwo medyczne.
45. Zarządzenie Nr 80/2009/DSM Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: pomoc doraźna i transport sanitarny.
46. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
47. Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2012 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy
[REDAKTOR]. Analiza kliniczna. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania – przegląd systematyczny. wersja 1.00 ([REDAKTOR])
49. Sheehy O, St-Hillaire J M, Bernier G et al. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics* 2005 VL: 23 NO: 5 PG: 493-503
50. Beghi E, Atzeni L, Garattini L. Economic analysis of newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008;22(10):861-75.
51. 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
52. Majkowski J, Kaciński M, Jędrzejczak J, Motta E, Majkowska-Zwolińska B, Kaczyńska-Haładaj M: Leczenie farmakologiczne padaczki w Polsce w latach 2000-2001. Analiza wieloośrodkowych prospektywnych badań 6195 chorych. *Epileptologia* 2005, 13, 11-27.
53. Lee SA, Lee HW, Heo K et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):49-54

10. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana populacja pacjentów z padaczką.....	12
Tabela 2. Parametry wykorzystane w kalkulacji użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie	26
Tabela 3. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla karbamazepiny w monoterapii	28
Tabela 4. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii	29
Tabela 5. Niepowodzenie leczenie ze względu na przyczynę.....	31
Tabela 6. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie i remisji dla karbamazepiny w drugiej monoterapii z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia leczenia w pierwszej monoterapii #.....	32
Tabela 7. Prawdopodobieństwo niepowodzenia po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi dla monoterapii	33
Tabela 8. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji w terapii adjuwantowej.....	34
Tabela 9. Prawdopodobieństwo niepowodzenia po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi dla terapii adjuwantowej.....	34
Tabela 10. Koszt punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne	36
Tabela 11. Wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne	36
Tabela 12. Koszt stosowania 1 mg lewetyracetamu – Levetiracetam GSK	38
Tabela 13. Koszt substancji czynnych	39
Tabela 14. Koszt diagnostyki padaczki.....	41
Tabela 15. Koszt leczenie pacjenta bez napadu padaczkowego	43
Tabela 16. Koszt leczenie napadu padaczkowego.....	45
Tabela 17. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym 6 lat.....	47
Tabela 18. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy 6 lat.....	48
Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy 6 lat.....	49
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego	50

Tabela 21. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie	50
Tabela 22. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	51
Tabela 23. Progowa cena zbytu netto preparatów Levetiracetam GSK	58
Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla karbamazepiny.....	59
Tabela 25. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lewetyracetamu	59
Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne	60
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline.....	70
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase	71
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library.....	71
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (CRD).....	71
Tabela 24. Strategie wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	73
Tabela 25. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych	75
Tabela 26. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry	76
Tabela 27. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu analiz ekonomicznych	78
Tabela 28. Koszt stosowania 1mg karbamazepiny.....	79
Tabela 29. Koszt stosowania 1mg walproinianu	80
Tabela 30. Koszt stosowania 1mg okskarbazepiny	81
Tabela 31. Koszt stosowania 1mg lamotryginy	81
Tabela 32. Koszt stosowania 1mg topiramatu	84
Tabela 33. Koszt stosowania 1mg gabapentyny	87
Tabela 34. Eksperti biorący udział w badaniu ankietowym.....	89
Tabela 35. Wyniki badania ankietowego wykorzystane w analizie ekonomicznej.....	90

11. Aneks

11.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania

11.1.1. Doniesienia naukowe dotyczące efektywności klinicznej

Badania dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [4].

11.1.2. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazach informacji medycznej Medline, Embase, The Cochrane Library oraz CRD przeprowadzono 25 sierpnia 2012 r. uzyskując 30 doniesień naukowych w bazie Medline, 176 prac w bazie Embase, 214 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym 5 ocen technologii medycznej oraz 5 analiz ekonomicznych) oraz 23 doniesienia naukowe w bazie CRD.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach Medline, Pubmed, The Cochrane Library i CRD oraz proces selekcji prac w postaci diagramu zgodnego z QUOROM przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	epilepsy OR epilepsies OR epilep* OR seizure OR seizures OR seizure* OR convulsion OR convulsions OR convulsion* OR aura OR auras	171 000
#2	"etiracetam" [Supplementary Concept] OR levetiracetam OR keppra	1 727
#3	#1 AND #2	1 330
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR economic OR HTA OR health technology assessment OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost of illness	75 4497
#5	#3 AND #4	30

Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	'epilepsy'/exp OR epilepsies OR epilep* OR 'seizure'/exp OR 'seizures'/exp OR seizure* OR 'convulsion'/exp OR 'convulsions'/exp OR convulsion* OR aura OR auras	280 247
#2	'levetiracetam'/exp OR 'etiracetam'/exp OR 'keppra'/exp	7 322
#3	#1 AND #2	6 237
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR economic OR HTA OR health technology assessment OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost of illness	134 106
#5	#3 AND #4	176

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library

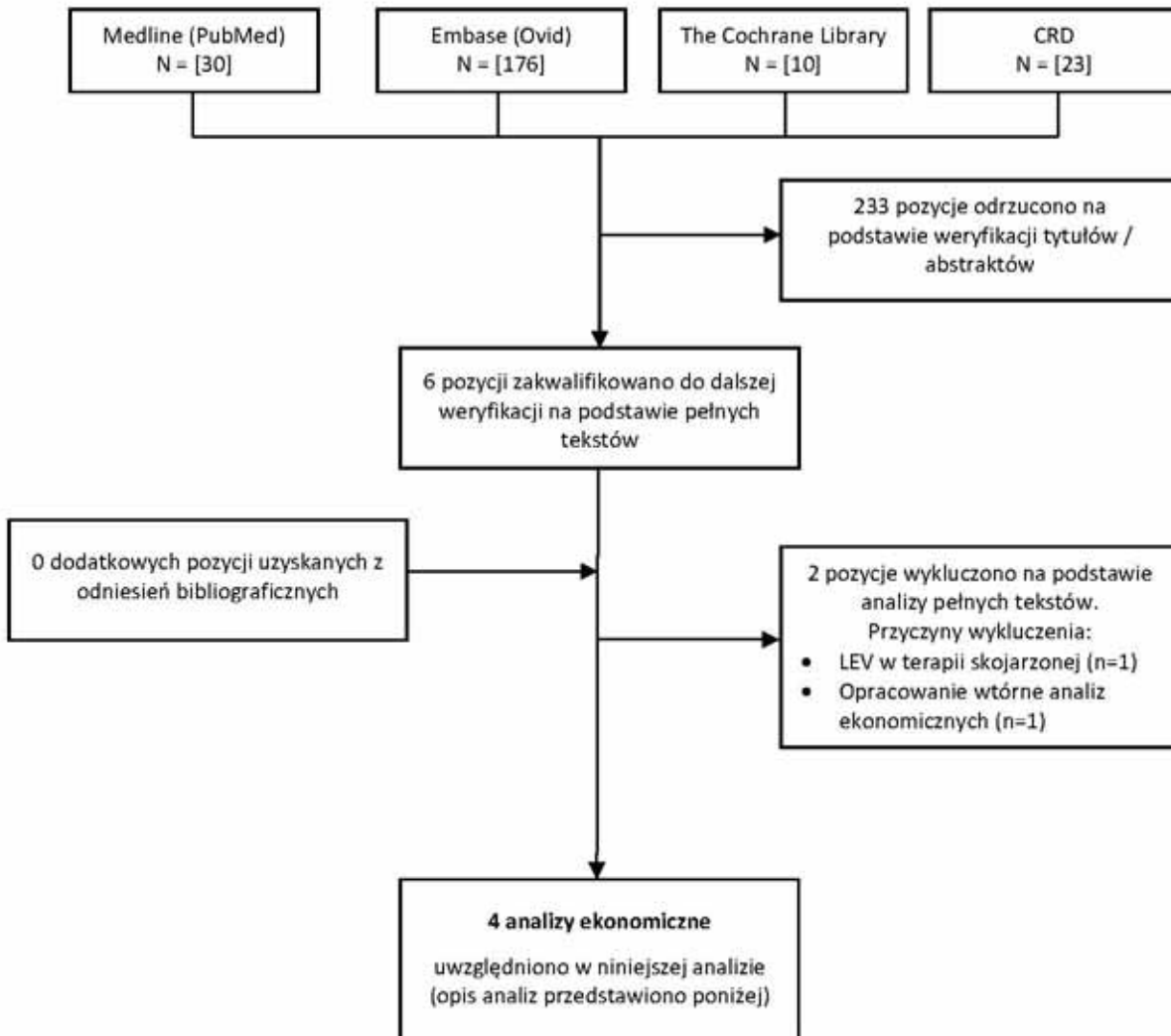
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees OR epilepsy OR epilepsies OR epilep* OR seizure OR seizures OR seizure* OR convulsion OR convulsions OR convulsion* OR aura OR auras	6634
#2	levetiracetam OR etiracetam OR Keppra	276
#3	#1 AND #2	214 (28/8/162/ 5/5/5/1)

- wyniki dla kategorii: Cochrane Reviews / Other Reviews / Trials / Methods Studies / Technology Assessments / Economic Evaluations/Cochrane Groups

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	(epilepsy OR epilep* OR seizure OR seizure* OR convulsion OR convulsion* OR aura OR auras) AND (levetiracetam OR etiracetam OR Keppra)	23

Rysunek 5. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM)



11.1.3. Użyteczności stanów zdrowia i jakość życia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz jakości życia pacjentów z padaczką przeszukano następujące bazy informacji medycznej: *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEA Registry), Medline (przez Pubmed), The Cochrane Library oraz Embase. Wyszukiwanie prac przeprowadzono 25 sierpnia 2012 r. Ostatnią aktualizację procesu wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono 3 października 2012 roku, nie odnajdując żadnych dodatkowych pierwotnych źródeł informacji odnośnie użyteczności stanów zdrowia i jakości życia pacjentów z padaczką.

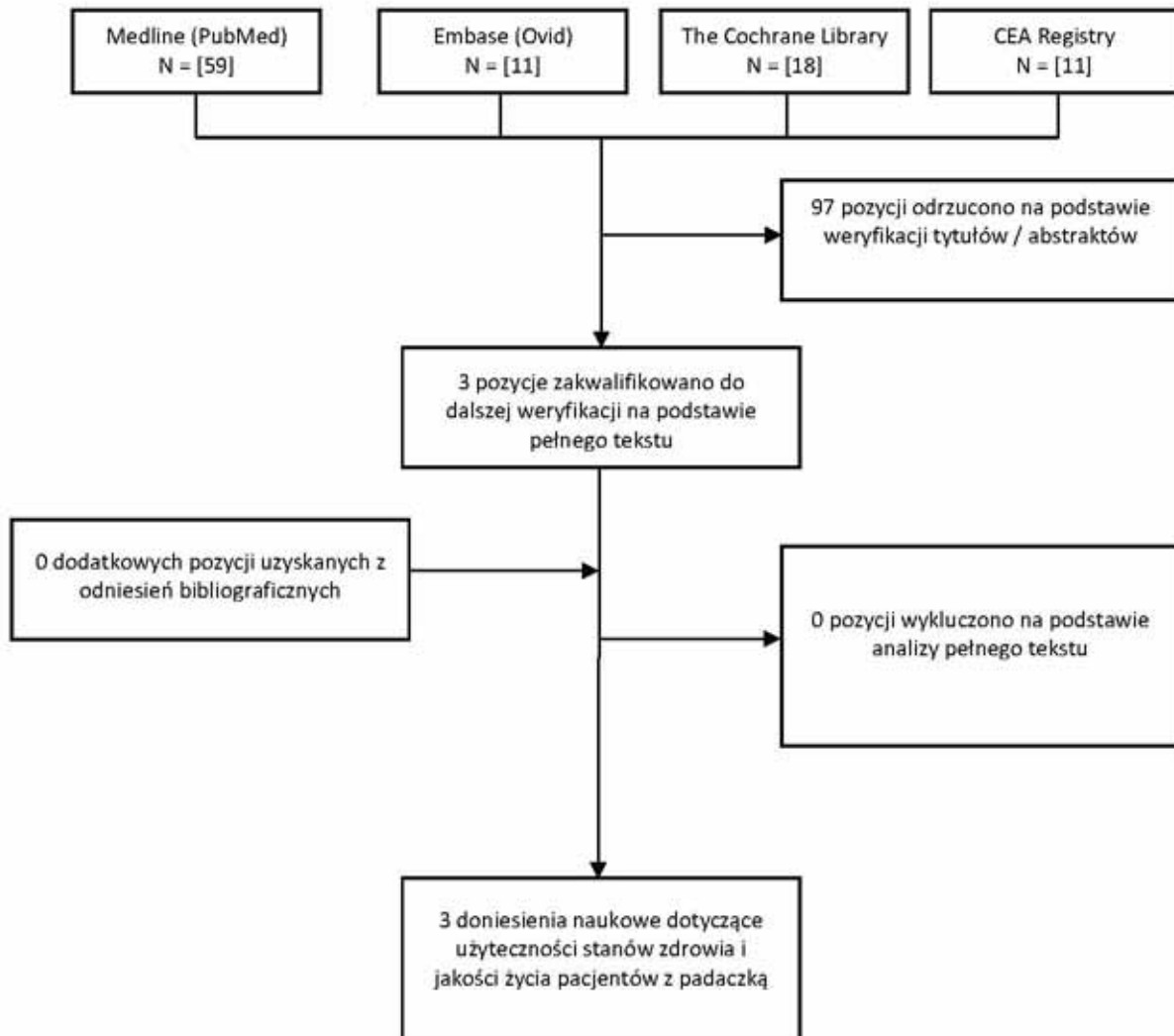
Szczegółową strategię wyszukiwania w bazach Medline, The Cochrane Library, Embase i CEA Registry oraz proces selekcji prac w postaci diagramu zgodnego z QUOROM przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Strategie wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w poszczególnych bazach informacji medycznej

Lp	Zapytania	Wyniki			
		Medline (Pubmed)	The Cochrane Library #	Embase	CEA Registry
#1	epilepsy OR epilepsies OR epilep* OR seizure OR seizures OR seizure* OR convulsion OR convulsions OR convulsion* OR aura OR auras	171 629	190 / 93 / 4836 / 59 / 69 / 49	283 528	Zapytania: <i>Epilepsy Seizure</i> 11 doniesień (10 pozycji w bazie)
#2	utility OR standard gamble OR time trade-off OR TTO OR visual analog scale OR VAS OR quality of life OR health utility index OR SF-36 OR EQ-5D	365 771	1389 / 656 / 35654 / 880 / 124 / 2889	26 455	
#3	#1 AND #2	3 933	41 / 3 / 245 / 4 / 0 / 18	240	
#4	quality adjusted life years OR QALY OR quality-adjusted life year OR DALY OR disability-adjusted life year	18 229	16 / 70 / 1050 / 54 / 27 2141	12 267	
#5	#1 AND #4	127	1 / 1 / 6 / 0 / 0 / 10	132	
#6	#3 AND #5	59	1 / 1 / 6 / 0 / 0 / 10	11	

Wyniki dla kategorii: Cochrane Reviews / Other Reviews / Trials / Methods Studies / Technology Assessments / Economic Evaluations

Rysunek 6. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych dot. użyteczności stanów zdrowia i jakości życia (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM)



11.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Opis analiz ekonomicznych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, dotyczących lewetyracetamu stosowanego u pacjentów z padaczką przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). W tabeli zestawiono jedynie wyniki dotyczące efektów zdrowotnych ocenianej interwencji, ponieważ wyniki dotyczące kosztów leczenia w innych państwach są nieporównywalne z warunkami polskimi. Odnalezione publikacje miały w większości charakter analizy kosztów użyteczności. Horyzont czasowy wynosił do 15 lat. W przypadku analizy kosztów użyteczności uzyskane QALY dla lewetyracetamu wynosiło od 7,75 do 8,88.

Tabela 32. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki
Spackman 2007 [30]	Dorośli z lekooporną padaczką z napadami częściowymi	Sekwencje: LEV-LTG; ZNS-LTG	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	15 lat	Efekty 3,5%; koszty 3,5%	Szkocja	QALY: LEV-LTG 7,897; ZNS-LTG 7,923
Hawkins 2005 [9]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi	I linia (monoterapii): LTG, CBZ, VPA, OXC, TPM; II linia (monoterapii): LTG, CBZ, VPA; III linia (<i>add on</i>): placebo (monoterapia), LTG, GBP, TGB, OXC, LEV, TPM	Analiza kosztów użyteczności	Płatnik publiczny	15 lat	Efekty zdrowotne 6%, koszty 1,5%	Wielka Brytania	QALY I linia: LTG 9,382; CBZ 9,392; VPA 9,404, OXC 9,415; TPM 9,430; II linia: LTG 8,856; CBZ 8,865, VPA 8,856; III linia: LTG 8,746; placebo 8,716; GBP 8,747, TGB 8,758; OXC 8,794; LEV 8,775; TPM 8,777
NGC [21]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi	Monoterapia CBZ, VPA, LEV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	15 lat	Efekty 3,5%; koszty 3,5%	Wielka Brytania	QALY: CBZ 8,880, LEV 8,862, LTG 8,880, VPA 8,839
Blais 2005 [31]	Pacjenci z padaczką lekooporną z napadami częściowymi	LEV, standardowa terapia	Analiza kosztów efektywności	-	-		Kanada	Wyniki inkrementalne LEV vs standardowa terapia 19 dni/pacjenta/rok

11.3. Odnalezione doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia na podstawie wszystkich 11 odnalezionych doniesień naukowych w bazie CEA Registry (w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki opisane w pracach Wilby 2005 i Hawkins 2005 oraz Bolin 2010).

Tabela 33. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Opis / powód wykluczenia
Uwzględnione w analizie			
Wilby 2005 [15] Hawkins 2005 [9] 2005-01-01218	No response to therapy for epilepsy	0.84	Włączone / wtórne wykorzystanie wyników badania Selai 2002 [17]
	Successful on combination therapy for epilepsy	0.9	
	Successful on first monotherapy for epilepsy	0.94	
Bolin 2010 [16] 2010-01-06040	Withdrawal	0.55	Włączone / wtórne wykorzystanie wyników badania Messori 1998 [12]
	Seizure reduction	0.83	
	Seizure free	0.96	
Wykluczone z analizy			
Messori 1998 [12] 1998-01-01980	Complete response (no seizures in past year) on lamotrigine	0.96	Wykluczone / nieadekwatne stany zdrowia
	Nearly complete seizure control (<=1 seizure/mo) on lamotrigine	0.91	
	Suboptimal seizure control (2-9 seizures/month) on lamotrigine	0.79	
	Suboptimal seizure control (>=10 seizures/month) on lamotrigine	0.66	
	Refractory seizures and drug-related side effects of Lamotrigine	0.4	
Vera-Llonch 2008 [7] 2008-01-03107	Abnormal thinking	0.8	Wykluczone / wtórne wykorzystanie wyników badania Messori 1998 [12] oraz Selai 2002 [17] – nieadekwatne stany zdrowia
	Day with somnolence	0.78	
	Day with nausea	0.77	
	Day with headache	0.77	
	Day with fatigue	0.75	
	Day with dizziness	0.78	
	Day with diplopia	0.74	

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Opis / powód wykluczenia
	Day with ataxia	0.72	
	Day with asthenia	0.75	
	Day with seizure	0.7	
King 1997 [14] 1997-01-01916	Complex partial or generalized seizures	0.67	Wykluczone / pacjenci po leczeniu operacyjnym
	Simple seizures and/or auras after epilepsy surgery	0.76	
	Seizure free following epilepsy surgery	0.82	
Langfitt 1997 [13] 1997-01-01917	Invasive monitoring & anterotemporal lobectomy	0.65	Wykluczone / pacjenci po leczeniu operacyjnym
	Persisting complex partial seizures after medical management	0.62	
	Persisting complex partial seizures after anterotemporal lobotomy	0.72	
	Epilepsy free of complex partial seizures, with auras only	0.8	
	Epilepsy free of complex partial seizures (CPS) or auras	0.89	
Forbes 2003 [11] 2003-01-00670	50% reduction in seizure frequency in patients with medically refractory epilepsy (improvement in utility)	0.285	Wykluczone / wtórne wykorzystanie wyników badania Messori 1998 [12] – nieadekwatne stany zdrowia
	Patients with medically refractory epilepsy with more than one seizure per month	0.681	
	Patients with medically refractory epilepsy with less than one seizure per month	0.848	
	50% seizure frequency reduction in patients with medically refractory epilepsy (improvement in utility)	0.167	
Remák 2003 [10] 2003-01-01176	Vomiting/nausea	0.906	Wykluczone / wtórne wykorzystanie wyników badania Selaï 2002 [17] – nieadekwatne stany zdrowia
	Alopecia	0.837	
	Weight gain	0.988	
Balabanov 2006 [8] 2006-01-02265	x		Wykluczone / wstępne wyniki (<i>preliminary data</i>)
Suh 2009 [6] 2009-01-05652	x		Wykluczone / nie podano wartości użyteczności

11.4. Wykluczone analizy ekonomiczne wraz z przyczyną wykluczenia

Tabela 34. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu analiz ekonomicznych

Analiza	Przyczyna wykluczenia
Sheehy O 2005 [49]	Leczenie skojarzone lewetyracetamem
Beghi 2008 [50]	Zestawienie analiz ekonomicznych (podano wyniki dla badania Blais 2005)

11.5. Koszty stosowania preparatów uwzględnionych w analizie

Koszty stosowania poszczególnych substancji uwzględnionych w analizie ekonomicznej zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 28 - Tabela 33). Dla każdej z analizowanych substancji wyznaczono kwotę za 1 mg substancji czynnej w zależności od udziału w sprzedaży DDD poszczególnych preparatów w danej grupie limitowej w II kwartale 2012 roku. W ramach analizy uwzględniono ceny poszczególnych preparatów z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [46]

Tabela 35. Koszt stosowania 1mg karbamazepiny

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Amizepin 200/50	277 716	10,80	11,96	10	0,00073	0,00073
Finlepsin 200/50	22 943	10,35	0,99	10	0,00073	0,00068
Finlepsin 200 retard/50	55 104	10,35	2,37	10	0,00073	0,00068
Finlepsin 400retard/30	67 823	11,80	2,92	12	0,00079	0,00056
Finlepsin 400retard/50	39 196	20,43	1,69	20	0,00089	0,00044
Neurotop retard 300/50	456 185	12,96	19,64	15	0,00084	0,00035
Neurotop retard 600/50	468 140	23,65	20,16	30	0,00095	0,00011
Tegretol CR 200/50	327 693	11,99	14,11	10	0,00073	0,00085
Tegretol CR 400/30	520 727	12,12	22,42	12	0,00079	0,00059
Timonil 150 retard/50	9 548	8,64	0,41	7,5	0,00063	0,00093
Timonil 300 retard/50	41 462	13,18	1,79	15	0,00084	0,00037
Timonil 600 retard/50	35 720	24,27	1,54	30	0,00095	0,00013
Średnia ważona cena					0,000819	0,000489

Tabela 36. Koszt stosowania 1mg walprolinianu

Preparat	Liczba sprzedanych DDO w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDO substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Depakine Chrono 300/30	550 578	12,96	20,33	9	0,00127	0,00069
Depakine Chrono 500/30	1 710 733	17,82	63,18	15	0,00141	0,00021
Depakine Chronosphere 100/30	15 635	5,02	0,58	3	0,00056	0,00174
Depakine Chronosphere 1000/30	35 113	42,23	1,30	30	0,00152	0,00026
Depakine Chronosphere 250/30	39 063	12,56	1,44	7,5	0,00120	0,00104
Depakine Chronosphere 500/30	49 803	21,11	1,84	15	0,00141	0,00045
Depakine Chronosphere 750/30	37 950	31,67	1,40	22,5	0,00148	0,00032
ValproLEK 300/30	18 125	9,72	0,67	9	0,00122	0,00036
ValproLEK 500/30	35 050	16,63	1,29	15	0,00133	0,00021
Absenor 500/100	55 676	56,16	2,06	50	0,00135	0,00007
Absenor 300/100	29 819	32,40	1,10	30	0,00132	0,00011
Orfiril 300/50	31 223	25,10	1,15	15	0,00141	0,00073
Orfiril long 1000/50	38 593	59,08	1,43	50	0,00141	0,00007
Orfiril long 150/50	4 425	12,53	0,16	7,5	0,00120	0,00104
Orfiril long 300/50	25 986	25,10	0,96	15	0,00141	0,00073
Orfiril long 500/50	29 928	35,10	1,11	25	0,00150	0,00030

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Średnia ważona cena					0,001374	0,000346

Tabela 37. Koszt stosowania 1mg okskarbazepiny

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Karbagen, tabl. powł., 150 mg	927,5	24,90	0,02%	7,5	0,0041	0,0004
Karbagen, tabl. powł., 300 mg	3652879,5	49,68	89,60%	15	0,0040	0,0002
Karbagen, tabl. powł., 600 mg	31264	98,28	0,77%	30	0,0039	0,0001
Trileptal, tabl., 150 mg	11032,5	29,80	0,2706%	7,5	0,0041	0,0011
Trileptal, tabl., 300 mg	122026	57,24	2,9932%	15	0,0043	0,0005
Trileptal, tabl., 600 mg	245270	112,32	6,0162%	30	0,0044	0,0001
Średnia ważona cena					0,004068	0,000217

Tabela 38. Koszt stosowania 1mg lamotryginy

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
EPITRIGINE 100/30	117	24,84	0,02	3	0,0100	0,0011
EPITRIGINE 25/30	96	6,21	0,02	0,75	0,0072	0,0051

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
EPITRIGINE 50/30	192	12,42	0,04	1,5	0,0093	0,0024
Lamilept 100/30	4 937	25,92	0,91	3	0,0104	0,0011
Lamilept 50/30	2 938	18,06	0,54	1,5	0,0093	0,0064
Lamilept 25/30	756	8,62	0,14	0,75	0,0072	0,0085
LAMITRIN 50/30	48 115	22,68	8,84	1,5	0,0093	0,0097
LAMITRIN 100/30	135 808	25,92	24,96	3	0,0104	0,0011
LAMITRIN 100/60	159 953	52,92	29,40	6	0,0106	0,0005
LAMITRIN 25/30	19 596	12,96	3,60	0,75	0,0072	0,0147
LAMOTRIX 25/30	6 987	8,59	1,28	0,75	0,0072	0,0085
LAMOTRIX 50/30	29 501	17,98	5,42	1,5	0,0093	0,0064
LAMOTRIX 100/30	100 397	25,92	18,46	3	0,0104	0,0011
Plexxo 100/30	9 849	29,75	1,81	3	0,0104	0,0024
Plexxo 25/30	337	17,28	0,06	0,75	0,0072	0,0209
Plexxo 50/30	1 770	21,60	0,33	1,5	0,0093	0,0089
Symla 100/30	9 840	23,89	1,81	3	0,0097	0,0011
Symla 25/30	788	6,10	0,14	0,75	0,0072	0,0049
Symla 50/30	2 860	12,31	0,53	1,5	0,0093	0,0023

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD substancji [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Trogine 25/30	256	6,21	0,05	0,75	0,0072	0,0051
Trogine 50/30	1 252	12,42	0,23	1,5	0,0093	0,0024
Trogine 100/30	537	23,89	0,10	3	0,0097	0,0011
Trogine 200/30	1 100	54,62	0,20	6	0,0109	0,0005
Lameptil S 25/30 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej	223	8,37	0,04	0,75	0,0063	0,0088
Lameptil S 100/30 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej	2 123	23,76	0,39	3	0,0095	0,0011
Lameptil S 5/30 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej	547	12,96	0,10	1,5	0,0084	0,0035
LAMITRIN S 5/30 tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia	441	7,41	0,08	0,15	0,0000	0,0563
LAMITRIN S 25/30 tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia	2 248	16,20	0,41	0,75	0,0063	0,0200
LAMITRIN S 100/30 tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia	447	64,80	0,08	3	0,0095	0,0157
Średnia ważona cena					0,010063	0,00281

Tabela 39. Koszt stosowania 1mg topiramatu

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
EPIRAMAT 25/28	850	10,63	0,26	0,7	0,0145	0,0069
EPIRAMAT 50/28	2798	18,14	0,84	1,4	0,0156	0,0023
EPIRAMAT 100/28	6737	32,26	2,03	2,8	0,0143	0,0011
EPIRAMAT 200/28	4461	60,45	1,35	5,6	0,0133	0,0006
Epitoram 25/28	556	10,68	0,17	0,7	0,0145	0,0069
Epitoram 50/28	1 437	19,7	0,43	1,4	0,0168	0,0023
Epitoram 100/28	4 418	30,46	1,33	2,8	0,0136	0,0011
Epitoram 200/28	3 491	60,99	1,05	5,6	0,0134	0,0006
Erudan 25/28	469	11,56	0,14	0,7	0,0145	0,0083
Erudan 50/28	1 759	20,52	0,53	1,4	0,0168	0,0029
Erudan 100/28	2 613	41,47	0,79	2,8	0,0178	0,0011
Erudan 200/28	2 906	81,65	0,88	5,6	0,0173	0,0006
ETOPRO 200/28	8 176	83,16	2,47	5,6	0,0176	0,0006
ETOPRO 50/28	3 721	22,68	1,12	1,4	0,0168	0,0046
ETOPRO 25/28	875	11,34	0,26	0,7	0,0145	0,0080
ETOPRO 100/28	7 666	44,28	2,31	2,8	0,0180	0,0021

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Oritop 25/60	70	16,20	0,02	1,5	0,0133	0,0021
Oritop 50/60	210	30,24	0,06	3	0,0127	0,0011
Ontop 100/60	520	56,70	0,16	6	0,0117	0,0005
Symtopiram 200/28	386	60,45	0,12	5,6	0,0133	0,0006
Symtopiram 100/28	339	32,26	0,10	2,8	0,0143	0,0011
Symtopiram 50/28	151	18,14	0,05	1,4	0,0156	0,0023
Symtopiram 25/28	44	10,63	0,01	0,7	0,0145	0,0069
Topamax 25/28	11 825	11,72	3,57	0,7	0,0145	0,0085
Topamax 50/28	41 781	23,44	12,60	1,4	0,0168	0,0051
Topamax 100/28	108 341	46,87	32,68	2,8	0,0180	0,0031
Topamax 200/28	89 370	93,64	26,96	5,6	0,0185	0,0016
Topamax 15/60	928	15,67	0,28	0,9	0,0155	0,0078
Topamax 25/60	2 343	26,13	0,71	1,5	0,0170	0,0056
Topigen 25/28	175	10,63	0,05	0,7	0,0145	0,0069
Topigen 50/28	350	18,14	0,11	1,4	0,0156	0,0023
Topigen 100/28	1 608	32,26	0,49	2,8	0,0143	0,0011
Topigen 200/28	516	60,45	0,16	5,6	0,0133	0,0006

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
TopiLEK 100/28	902	25,92	0,27	2,8	0,0119	0,0011
TopiLEK 200/28 g	1 114	51,84	0,34	5,6	0,0116	0,0006
TopiLEK 25/28	111	6,48	0,03	0,7	0,0105	0,0046
TopiLEK 50/28	482	12,96	0,15	1,4	0,0117	0,0023
Topimatil 25/28	5	12,85	0,00	0,7	0,0145	0,0103
Topimatil 50/28	39	23,54	0,01	1,4	0,0168	0,0052
Topiran 25/60	372	12,96	0,11	1,5	0,0110	0,0021
Topiran 50/60	170	25,92	0,05	3	0,0112	0,0011
Topiran 100/60	2 107	51,84	0,64	6	0,0109	0,0005
Topiran 200/60	1 507	103,68	0,45	12	0,0103	0,0004
Topiran 200/30	513	51,84	0,15	6	0,0109	0,0005
Topiran 50/30	18	12,96	0,01	1,5	0,0110	0,0021
Topiran 100/30	187	25,92	0,06	3	0,0112	0,0011
Topiran 25/30	28	6,48	0,01	0,75	0,0100	0,0043
TORAMAT 25/30	636	11,88	0,19	0,75	0,0148	0,0071
TORAMAT 50/30	2 207	19,44	0,67	1,5	0,0157	0,0021
TORAMAT 100/30	4 733	34,56	1,43	3	0,0143	0,0011

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
TORAMAT 200/30	4 507	64,8	1,36	6	0,0132	0,0005
Średnia ważona cena					0,017150	0,002832

Tabela 40. Koszt stosowania 1mg gabapentyny

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Gabagamma 100/100	586	23,76	0,34	10	0,0014	0,0016
Gabagamma 300/100	878	70,20	0,51	30	0,0016	0,0012
Gabagamma 400/100	207	86,40	0,12	40	0,0016	0,0010
Gabapentin Teva 600/100	37 392	82,30	21,91	60	0,0016	0,0001
Gabapentin Teva 800/100	29 686	113,39	17,39	80	0,0016	0,0001
Gabapentin Teva 100/100	5 622	21,60	3,29	10	0,0014	0,0014
Gabapentin Teva 400/100	20 825	53,62	12,20	40	0,0016	0,0001
Gabapentin Teva 300/100	25 967	39,17	15,22	30	0,0016	0,0001
GABATEM 100/100	2	21,60	0,00	10	0,0014	0,0014
Neuran 100/100	0	21,38	0,00	10	0,0014	0,0014
Neuran 300/100	0	39,10	0,00	30	0,0016	0,0001

Preparat	Liczba sprzedanych DDD w II kwartale 2012 r.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Udział leku w rynku DDD [%]	Liczba g substancji czynnej na opakowanie	Koszt stosowania 1mg z perspektywy [zł]	
					płatnika	pacjenta
Neuran 400/100	0	52,92	0,00	40	0,0016	0,0001
Neuran 600/100	0	81,00	0,00	60	0,0016	0,0001
Neuran 800/100	1 076	113,40	0,63	80	0,0016	0,0001
Neurontin 100/100	1 967	42,37	1,15	10	0,0014	0,0036
Neurontin 300/100	437	89,24	0,26	30	0,0016	0,0019
Neurontin 400/100	6 056	119,88	3,55	40	0,0016	0,0019
Neurontin 600/100	2 667	147,84	1,56	60	0,0016	0,0012
Neurontin 800/100	2 834	141,50	1,66	80	0,0016	0,0004
Symleptic 600/100	10 670	90,48	6,25	60	0,0016	0,0002
Symleptic 800/100	7 963	126,24	4,67	80	0,0016	0,0002
Symleptic 100/100	6 962	26,00	4,08	10	0,0014	0,0018
Symleptic 300/100	6 770	63,72	3,97	30	0,0016	0,0010
Symleptic 400/100	678	97,84	0,40	40	0,0016	0,0013
Średnia ważona cena					0,001594	0,000464

11.6. Wyniki badania kwestionariuszowego

W badaniu ankietowym wzięło udział [REDACTED] [REDACTED] ośrodków zajmujących się leczeniem padaczki. W tabeli poniżej przedstawiono dane osobowe dotyczące ekspertów oraz ich miejsce pracy.

Tabela 41. Eksperci biorący udział w badaniu ankietowym

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki uzyskane w ankiecie przeprowadzonej wśród [REDACTED] zajmujących się leczeniem pacjentów z padaczką. Tabela zawiera dane wykorzystane w analizie.

