

ANALIZA EKONOMICZNA

Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki
zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do
stosowania

Wersja 1.00

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block]

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

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

Przedstawiciel zlecniodawcy:

[Redacted text block]

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	26
4.4. Ocena kosztów	37
5. Wyniki analizy dla porównania LTG vs CBZ	49
5.1. Analiza deterministyczna	49

5.2.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	51
5.3.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	51
5.4.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	52
5.5.	Progowa analiza dla cen zbytu netto analizowanych leków	59
5.6.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	60
6.	Wyniki analizy dla porównania LTG vs VPA	63
6.1.	Analiza deterministyczna.....	63
6.2.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	65
6.3.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	65
6.4.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	66
6.5.	Analiza w podgrupie młodzieży i dorosłych powyżej 12 roku życia	73
6.6.	Progowa analiza dla cen zbytu netto analizowanych leków	74
6.7.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	75
7.	Wnioski końcowe.....	78
8.	Dyskusja	79
9.	Ograniczenia	80
10.	Bibliografia	81
11.	Spis tabel.....	85
12.	Aneks	88
12.1.	Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania	88
12.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne	93
12.3.	Odnalezione doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia	96
12.4.	Wykluczone analizy ekonomiczne wraz z przyczyną wykluczenia	97
12.5.	Koszty stosowania preparatów uwzględnionych w analizie	98
12.6.	Wyniki badania kwestionariuszowego	109

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	National Clinical Guideline Centre
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	Topiramát (<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>)

Wyniki analizy dla porównania LTG vs VPA

Analiza kosztów-konsekwencji (6 lat)

W zakresie efektów zdrowotnych [REDACTED] w odniesieniu do LY [REDACTED] w odniesieniu do QALY. Oszacowana efektywność terapii wynosiła dla obydwu leków [REDACTED] natomiast średnia uzyskiwana wartość QALY wynosiła w [REDACTED] horyzoncie [REDACTED] dla lamotryginy [REDACTED] dla walproinianu (różnica uzyskanych QALY pomiędzy interwencjami wynosiła [REDACTED])

W analizie ekonomicznej stwierdzono, że całkowity koszt refundacji leków dla lamotryginy wynosi średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie [REDACTED] natomiast dla walproinianu odpowiednio [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta średni zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem walproinianu w analizowanym wskazaniu jest [REDACTED] w horyzoncie [REDACTED].

Analiza kosztów-użyteczności (6 lat)

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że lamotrygina w porównaniu z walproinianem jest technologią [REDACTED]

Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem walproinianu zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie [REDACTED].

Wnioski

Stosowanie lamotryginy zamiast karbamazepiny i walproinianu wiąże się [REDACTED] w horyzoncie [REDACTED] różnica w uzyskanych latach życia skorygowanych ich jakością pomiędzy lekami wynosi odpowiednio [REDACTED] QALY. Koszty stosowania lamotryginy są [REDACTED] koszty leczenia karbamazepiną i walproinianem, [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta lamotrygina jest technologią [REDACTED]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

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

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 Wytocznymi 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) [30] jasno sprecyzowano badaną interwencję terapeutyczną - lamotryginę, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe):

Populacja: Dorośli oraz dzieci i młodzież (niezależnie od etiologii napadów padaczkowych)

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych: dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej – napady częściowe i uogólnione, natomiast dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat – typowe napady nieświadomości (jeden z rodzajów napadów uogólnionych).

Interwencja: lamotrygina (LTG) stosowana w monoterapii

Komparator: karbamazepina (CBZ) stosowana w monoterapii
walproinian (VPA) stosowany w monoterapii

Efekty zdrowotne:	częściowa odpowiedź na leczenie, 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 Lamitrin® znajdują się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Wykaz) i są refundowane we wskazaniu padaczka lekooporna.

[Redacted content]

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. [31]

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. [31]

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 [31]. 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. [32]

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)
Rejdak 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 [31]	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 rozważyć, 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. [30]

1.5. Oceniana interwencja i komparatory

1.5.1. Lamotrygina

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego i Analizie klinicznej. [4, 29]

Ocenianą interwencję stanowi preparat Lamitrin® (lamotrygina) stosowany w monoterapii u dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i powyżej w leczeniu napadów częściowych i uogólnionych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 2 do 12 lat w leczeniu typowych napadów nieświadomości.

U dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 13 lat w 1. i 2. tygodniu leczenia zalecana dawka leku wynosi 25 mg/dobę (raz na dobę), natomiast w tygodniu 3. i 4. – 50 mg/dobę (raz na dobę). Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50-100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 500 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.

U dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat w monoterapii w leczeniu typowych napadów nieświadomości w 1. i 2. tygodniu leczenia zalecana dawka leku wynosi 0,3 mg/kg masy ciała/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych), natomiast w tygodniu 3. i 4. – 0,6 mg/kg masy ciała/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 1-10 mg/kg masy ciała/dobę, chociaż u niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie większych dawek (do 15 mg/kg masy ciała/dobę w celu uzyskania pożądanej reakcji na leczenie (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg masy ciała/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.

Lek nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat. [4]

Zdefiniowana dawka dobową (DDD) ustalona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) dla lamotryginy została ustalona na poziomie 0,3 g/dobę. [32]

1.5.2. Komparatory

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (APD) i Analizie klinicznej (AK). [4, 29]

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. [29]

Ze względu na to, że lamotrygina w monoterapii wskazana jest zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również uogólnionych, karbamazepina i walproinian zostały wybrane jako komparatory, z którymi należy porównać lamotryginę.

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] [REDACTED] dane, które zostały uwzględnione w tej analizie. Decydującym czynnikiem w takim podejściu do analizy, było to, iż [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej należy zaznaczyć, iż w ramach analizy klinicznej wykazano, że wyniki badań klinicznych dla okresu obserwacji do [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 lamotryginy oceniana była 13 badaniach klinicznych w porównaniu z karbamazepiną oraz w 9 pracach w porównaniu z walproinianem głównie w okresie obserwacji do 52 tygodni (z wyjątkiem pracy SANAD i Stephen 2007).

Padaczka jest schorzeniem przewlekłym i wymaga stałego leczenia. [REDACTED]

[REDACTED], horyzont czasowy analizy dla lamotryginy w analizowanym wskazaniu został ustalony na poziomie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego w [REDACTED] na wyniki analizy ekonomicznej.

2.4. Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego [4] wykazano, że lamotrygina względem karbamazepiny i walproinianu istotnie poprawia pewne parametry, natomiast w przypadku innych jest mniej skuteczna lub nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. 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 lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną i walproinianem 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 dla okresu

-

[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]

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 wiek hipotetycznej kohorty pacjentów ustalono na [REDACTED] w przypadku napadów częściowych oraz [REDACTED] w przypadku napadów uogólnionych. Wiek pacjentów został przyjęty zgodnie z wiekiem pacjentów w grupie leczonej odpowiednio karbamazepiną i walproinianem w badaniu [REDACTED]. Zgodnie ze wskazaniami do stosowania dla lamotryginy, wiek pacjentów uwzględnionych w analizie został ograniczony do chorych w wieku co najmniej 13 lat dla porównania lamotryginy z karbamazepiną oraz dla porównania lamotryginy z walproinianem w analizie w podgrupie młodzieży i dorosłych, a także od co najmniej 2 lat w analizie podstawowej dla porównania lamotryginy z walproinianem.

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 rozpoczyna terapię od stosowania monoterapii karbamazepiną, natomiast z napadami uogólnionymi - walproinianem. W przypadku niepowodzenia terapii leczenie karbamazepiną/walproinianem zastępowane jest przez terapię jednym z leków drugiego wyboru, również z grupy leków obecnie refundowanych we wskazanym padaczka lekooporna. W przypadku kolejnego niepowodzenia leczenia stosowane jest najczęściej leczenie skojarzone w ramach terapii adjuwantowej.

Rozszerzenie refundowanych wskazań do stosowania dla lamotryginy o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie powstaniem hipotetycznej sekwencji leczenia pacjentów z padaczką, w której karbamazepina i walproinian, leki pierwszego wyboru w przypadku odpowiednio napadów częściowych i uogólnionych, u części pacjentów zostaną zastąpione przez lamotryginę.

4.2.2. Stany zdrowia uwzględnione w modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

Długość cyklu została arbitralnie ustalona na poziomie [REDACTED]

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

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

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 badania [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, wybrano [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.

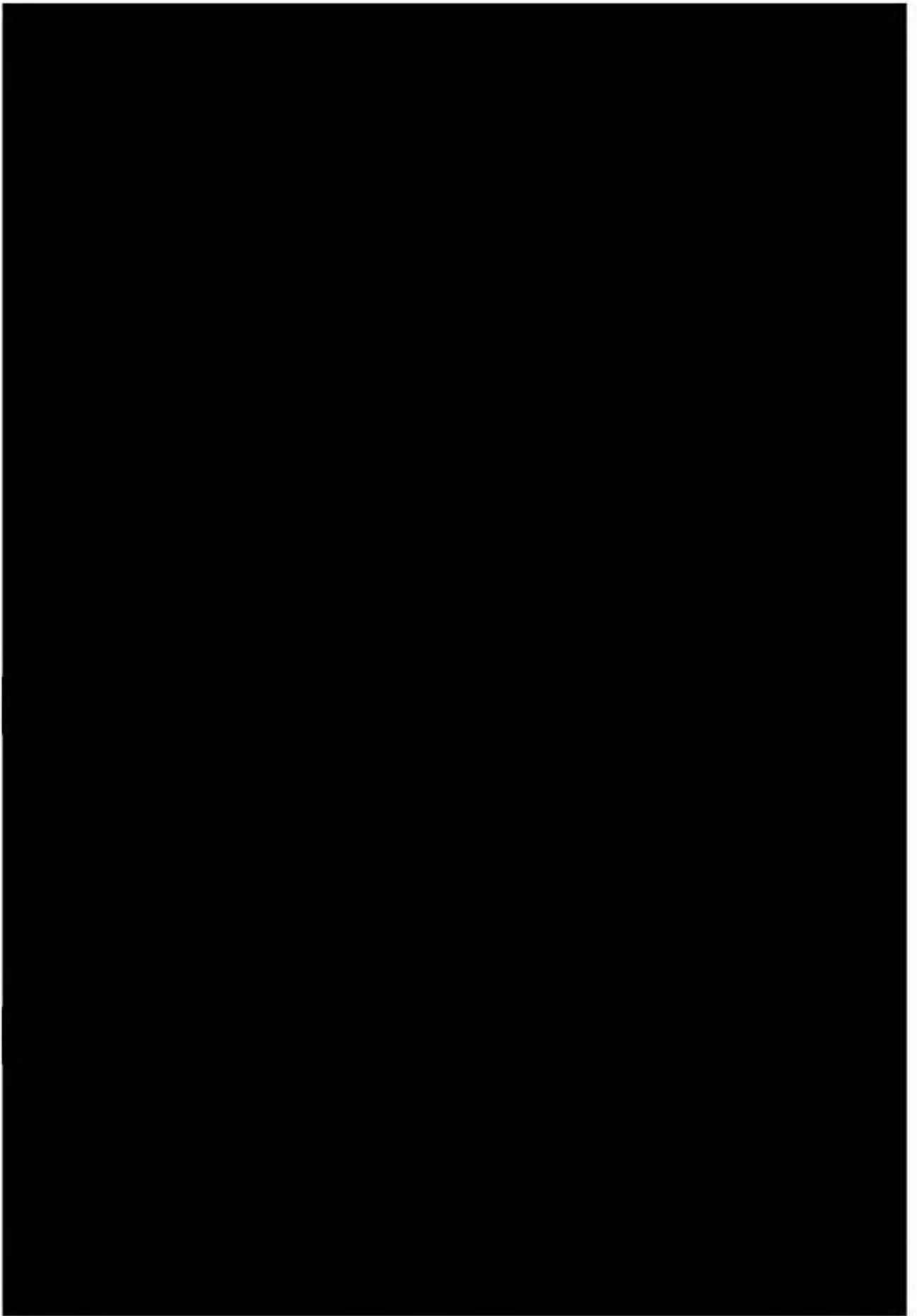
W ramach niniejszej analizy porównywano koszty i konsekwencje zdrowotne terapii u nowo zdiagnozowanych pacjentów, dlatego przyjęto następujące założenia:

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

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 1).



4.3. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lamotryginy z karbamazepiną i walproinianem w monoterapii padaczki zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania dla lamotryginy [4] oraz analizy ekonomicznej [redacted]

4.3.1. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lamotryginy 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).

Lamotrygina vs Karbamazepina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do braku napadów padaczkowych. W grupie lamotryginy wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia niepowodzenia w leczeniu w porównaniu z karbamazepiną.

Lamotrygina vs walproinian

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem ani w odniesieniu do braku napadów padaczkowych ani niepowodzenia w leczeniu zarówno w populacji ogólnej, jak również w podgrupie pacjentów w wieku co najmniej 13 lat. Zaobserwowano natomiast, iż lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem.

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 probabilistycznej 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)

[redacted table content]

Tabela 2. Parametry wykorzystane w kalkulacji użyteczności stanów 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]

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

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 a także na podstawie pragmatycznego badania klinicznego SANAD, karbamazepina jest lekiem z wyboru u nowo zdiagnozowanych pacjentów z częściową padaczką, natomiast walproinian u chorych z napadami uogólnionymi. W modelu przyjęto założenie, że karbamazepina lub walproinian odpowiednio, jest komparatorem, dla którego wyznaczono [REDACTED] Względem tych wyników następnie wyznaczane były prawdopodobieństwa dla porównywanych interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas trwania terapii [mies.]	CBZ	VPA	LTG		OXC	TPM	GBP
			≥ 2 lat	≥ 13 lat			
█	█	█	█	█	█	█	█
Remisja warunkowa ($pRemSF$)							
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█

4.3.4. Wycofanie pacjenta z leczenia

Wycofanie pacjenta z leczenia może być spowodowane wystąpieniem trzech zdarzeń:

█

█

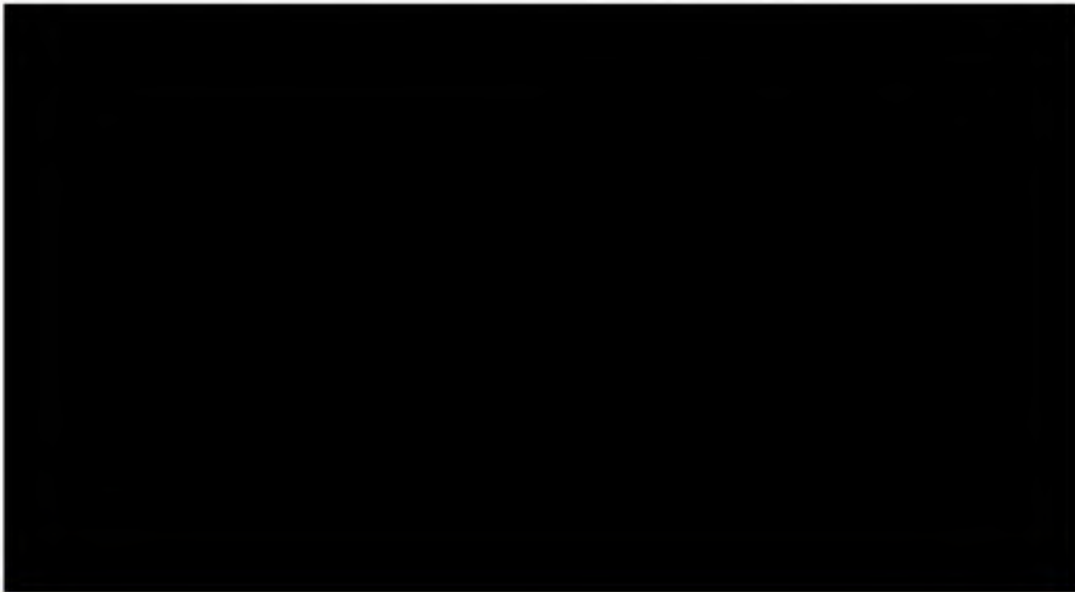
█

█

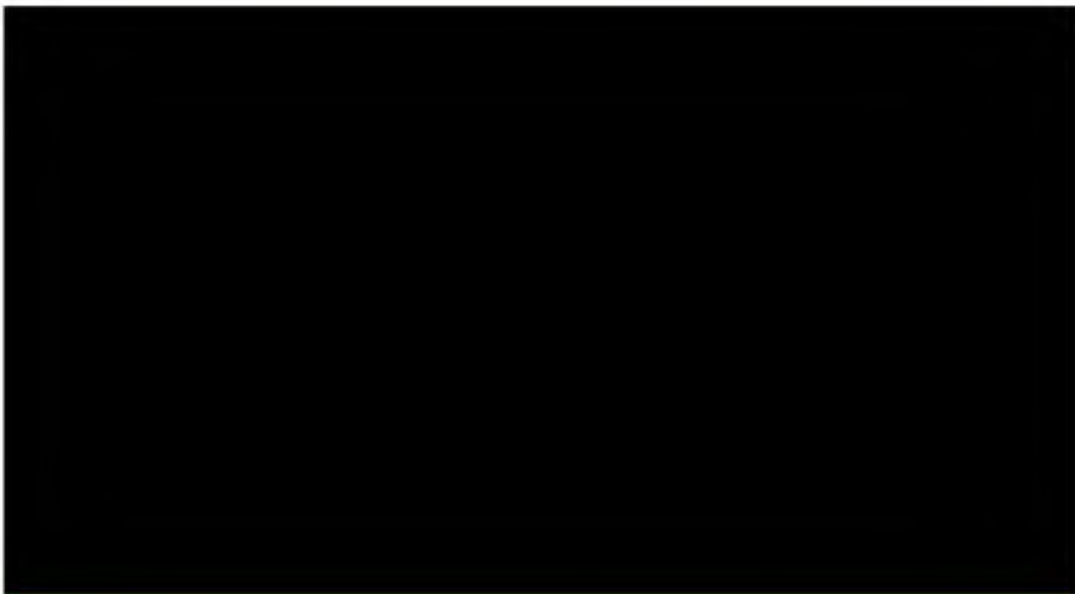
W badaniu █ wskazywano, że przyczyna niepowodzenia leczenia może mieć wpływ na prawdopodobieństwo odpowiedzi w kolejnej terapii. W pracy tej graficznie przedstawiono wyniki odnośnie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano brak odpowiedzi na leczenie w okresie ponad 5 lat obserwacji – dane przedstawiono 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. █ 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 █

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 – napady częściowe



Rysunek 3. Rozkład czasu do niepowodzenia leczenia według przyczyny – napady uogólnione



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

[Redacted text]

[Redacted text]

Zestawienie parametrów uwzględnionych w modelu przedstawiono poniżej w tabelach.

Tabela 7. Niepowodzenie leczenia ze względu na przyczynę – napady częściowe

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

Tabela 8. Niepowodzenie leczenia ze względu na przyczynę – napady uogólnione

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 [27], 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 tabelach poniżej (Tabela 9, Tabela 10) zestawiono prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia oraz remisji dla drugiej monoterapii w zależności od odpowiedzi w poprzedniej monoterapii.

Tabela 9. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie i remisji dla karbamazepiny w drugiej monoterapii z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia leczenia w pierwszej monoterapii# - napady częściowe

Czas trwania terapii [mies.]	Niepowodzenie leczenia UAE		Niepowodzenie leczenia ISC	
	<i>pFailuae</i>	<i>pRemSFuae</i>	<i>pFailisc</i>	<i>pRemSFisc</i>
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

- wyniki przedstawione dla RR=0,25

Tabela 10. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie i remisji dla walproinianu w drugiej monoterapii z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia leczenia w pierwszej monoterapii# - napady uogólnione

Czas trwania terapii [mies.]	Niepowodzenie leczenia UAE		Niepowodzenie leczenia ISC	
	<i>pFailuae</i>	<i>pRemSFuae</i>	<i>pFailisc</i>	<i>pRemSFisc</i>
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

- 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 ■■■■■



4.3.7. Odpowiedź na terapię adjuwantową

Pacjenci, u których występuje niepowodzenie leczenia po drugiej monoterapii rozpoczynają leczenie adjuwantowe.

Na potrzeby analizy przyjęto założenie, że [REDACTED]

[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 Tabeli 12 przedstawiono prawdopodobieństwa niepowodzenia terapii oraz remisji choroby dla terapii adjuwantowej.

Po uzyskaniu przez pacjenta całkowitej kontroli napadów padaczkowych prawdopodobieństwo wtórnego niepowodzenia terapii wyznaczane jest według zasad opisanych w Tabeli 13.

Tabela 12. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji w terapii adjuwantowej

Lek	Niepowodzenie terapii (NR)	Remisja (SF)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 13. Prawdopodobieństwo niepowodzenia po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi dla terapii adjuwantowej

Czas trwania terapii [mies.]	[REDACTED]	alfa; beta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

nieodpowiadający na terapię leczenia są innymi schematami terapii adjuwantowej lub kwalifikowani są do leczenia chirurgicznego).

4.4. Ocena kosztów

Przedmiotem analizy jest porównanie kosztów stosowania preparatów Lamitrin® (lamotrygina) z kosztami aktualnej praktyki leczenia padaczki – karbamazepiny w monoterapii padaczki z napadami częściowymi i walproinianu w terapii padaczki z napadami uogólnionymi 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 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Informacje na temat respondentów i wyników uzyskanych w ankiecie zamieszczono w rozdziale 14.6.

Do oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wykorzystano aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ (wrzesień 2012 r.) [33-40]

Koszty dotyczące farmakoterapii zostały określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego cen leków refundowanych [41]. 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 lamotryginy, karbamazepiny, walproinianu 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. [43]

Uwzględniony koszt punktu rozliczeniowego za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej, przedstawiając parametry [REDACTED] (Tabela 14)

Tabela 14. Koszt punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne

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

Wycenę punktową świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 15)

[REDACTED]

Tabela 15. 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]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.1. Koszt stosowania lamotryginy

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

[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]

Przy ustalaniu ceny za 1mg substancji czynnej poszczególnych preparatów Lamitrin® posłużono się

Przyjęto założenie, że udział poszczególnych dawek preparatu Lamitrin® we wskazaniu padaczka będzie się kształtował tak samo jak w przypadku odpowiednich dawek refundowanych w terapii padaczki lekoopornej.

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 1 mg substancji czynnej uwzględniono aktualną podstawę limitu dla grupy limitowej lamotryginy. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztu stosowania lamotryginy uwzględnionej w analizie. (Tabela 16)

Tabela 16. Koszt stosowania 1 mg lamotryginy

Opakowanie Lamitrin [®]	DDD / opakowanie	Udział leku w rynku DDD preparatów lamotryginy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu za DDD/opakowanie [zł]	Koszt stosowania 1 mg lamotryginy z perspektywy płatnika	Koszt stosowania 1 mg lamotryginy z perspektywy pacjenta
Lamitrin 50/30	■	■	■	■	■	■
Lamitrin 100/30	■	■	■	■	■	■
Lamitrin 100/60	■	■	■	■	■	■
Lamitrin 25/30	■	■	■	■	■	■
Lamitrin S 5/30	■	■	■	■	■	■
Lamitrin S 25/30	■	■	■	■	■	■
Lamitrin S 100/30	■	■	■	■	■	■
					■	■

4.4.2. Koszt komparatorów

Koszt leków został oszacowany jako zalecana dawka dobową wyrażoną w mg pomnożoną 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] [REDACTED]. W tabeli poniżej zestawiono koszty stosowania poszczególnych substancji czynnych. (Tabela 17) Zestawienie dla poszczególnych preparatów w ramach grup limitowych zaprezentowano w rozdziale 12.5.

Tabela 17. 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]

4.4.3. Koszt rozpoczęcia leczenia – diagnostyka padaczki

Rozpoznanie u pacjenta padaczki oraz wdrożenie terapii rozpoczyna się od diagnostyki padaczki, 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 wyniki [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. (Tabela 18)

[REDACTED]

Tabela 18. Koszt diagnostyki padaczki

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

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

4.4.4. Koszt leczenia pacjenta bez napadów padaczkowych

Monitorowanie i prowadzenie leczenia pacjenta z padaczką bez występowania napadów padaczkowych odbywa się w ramach wizyt kontrolnych co [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]). (Tabela 19)

Tabela 19. 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 wizyty [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej przyjęto założenie, że częstość napadów przed rozpoczęciem terapii wynosiła średnio

[REDACTED]

██████████ W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie w analizie deterministycznej przyjęto, że pacjent uzyskał ██████████ 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 ██████████

Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów zajmujących się leczeniem padaczki średni koszt leczenia pacjenta z napadem padaczkowym został oszacowany na poziomie ██████████. (Tabela 20)

Tabela 20. Koszt leczenie napadu padaczkowego

	1					
			1	1		
	1		1			
	1					
	1					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 dla porównania LTG vs CBZ

5.1. Analiza deterministyczna

5.1.1. Wyniki kliniczne

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

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

Tabela 21. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym [REDACTED] – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	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 [REDACTED] – LTG vs CBZ



5.1.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta stosowania lamotryginy w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi w porównaniu do karbamazepiny w 6-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tabela 22. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy [REDACTED] – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina	Różnica inkrementalna
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / CBZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / CBZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina	Różnica inkrementalna
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	██████	██████	██████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	██████	██████	██████
Całkowity koszt płatnika publicznego (NFZ)	██████	██████	██████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne (NFZ+pacjent)	██████	██████	██████

5.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

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

Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy █████ – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina
Liczba lat życia	██	██
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	██	██
Kwota refundacji NFZ za preparaty	██████	██████
w tym na LTG / CBZ	██████	██████
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	██████	██████
w tym na LTG / CBZ	██████	██████
Koszt diagnostyki pacjentów	██████	██████
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	██████	██████
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	██████	██████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	██████	██████
Całkowity koszt płatnika publicznego	██████	██████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	██████	██████

5.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika za świadczenia zdrowotne dla lamotryginy w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi w porównaniu do karbamazepiny w █████ horyzoncie czasowym przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina
Iloraz kosztów-użyteczności CUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)	[REDACTED]	

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina
Iloraz kosztów-użyteczności CUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)	[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,
- horyzont czasowy analizy dla okresu [REDACTED]
- różny odsetek pacjentów z brakiem skuteczności terapii z powodu niewystarczającej kontroli napadów w przypadku drugiej terapii (po niepowodzeniu monoterapii LTG lub CBZ) [REDACTED]
[REDACTED]
- różny odsetek pacjentów z brakiem skuteczności z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niewystarczającej kontroli napadów i kombinacji tych parametrów w przypadku drugiej terapii (po niepowodzeniu monoterapii LTG lub CBZ) ([REDACTED])
[REDACTED]

wartość użyteczności stanów zdrowia wg wyników badania

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs CBZ

Czynnik		
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		

Czynnik		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		

Czynnik		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		

Czynnik		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		

Czynnik		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		

Czynnik		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		

Czynnik		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■	■
w tym na LTG / CBZ	■	■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■	■
w tym na LTG / CBZ	■	■
Koszt diagnostyki pacjentów	■	■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■	■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■	■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■	■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■	■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■	■
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	■	

5.5. Progowa analiza dla cen zbytu netto analizowanych leków

Wyniki analizy progowej przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie ekonomicznej wykazano, że lamotrygina jest ■

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

Tabela 27. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs CBZ

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto	Progowa cena zbytu netto	% zmiany
Lamitrin 25/30	■	■	■
Lamitrin 50/30	■	■	
Lamitrin 100/30	■	■	

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto	Progowa cena zbytu netto	% zmiany
Lamitrin 100/60	■■■■	■■■■	
Lamitrin S 5/30	■■■■	■■■■	
Lamitrin S 25/30	■■■■	■■■■	
Lamitrin S 100/30	■■■■	■■■■	

5.6. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Założenia analizy szczegółowo opisano w rozdziale 2 i 4. W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartość LY oraz QALY.

Wyniki uzyskane w analizie probabilistycznej dla porównania lamotryginy z karbamazepiną przedstawione zostały w Tabeli 30.

■■■■
■■■■
■■■■
■■■■

Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla karbamazepiny – LTG vs CBZ

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia	■■■	■■■	■■■
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■■■	■■■	■■■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszt diagnostyki pacjentów	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■

■■■■■

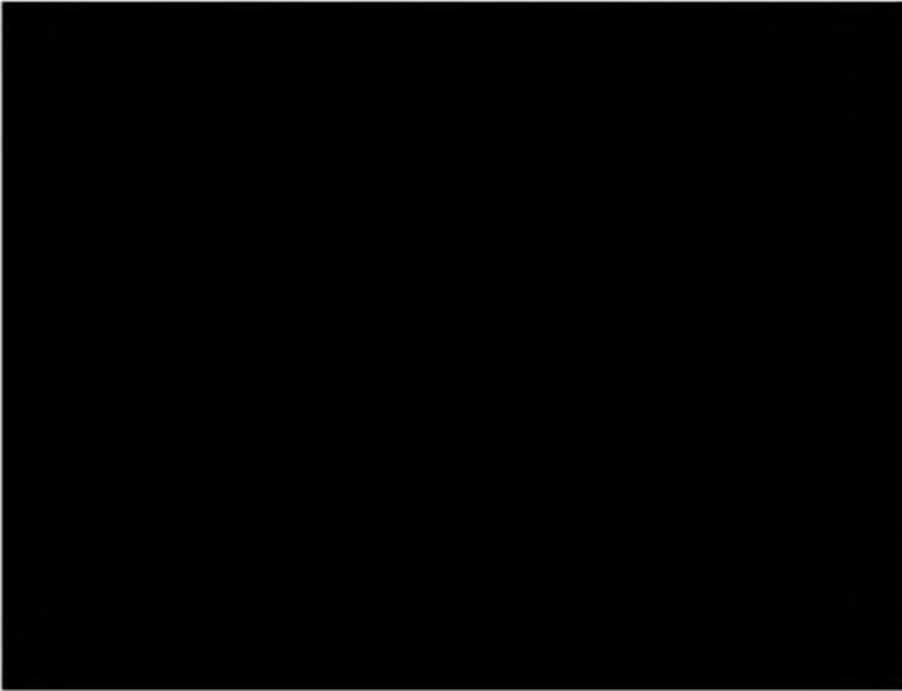
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginy – LTG vs CBZ

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia	■	■	■
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■	■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■	■	■
Koszt diagnostyki pacjentów	■	■	■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■	■	■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■	■	■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■	■	■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■	■	■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■	■	■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■	■	■

Tabela 30. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs CBZ

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia	■	■	■
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■	■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■	■	■
Koszt diagnostyki pacjentów	■	■	■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■	■	■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■	■	■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■	■	■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■	■	■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■	■	■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■	■	■
Współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	■	■	■
Współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia (NFZ + pacjent)	■	■	■

Rysunek 4. Wyniki efektywności kosztowej w 6-letnim horyzoncie analizy – LTG vs CBZ



Rysunek 5. Krzywa opłacalności w 6-letnim horyzoncie czasowym – LTG vs CBZ



6. Wyniki analizy dla porównania LTG vs VPA

6.1. Analiza deterministyczna

6.1.1. Wyniki kliniczne

Wyniki analizy efektywności praktycznej stosowania lamotryginy w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami uogólnionymi w porównaniu do walproinianu w [REDACTED] horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

Oszacowana w modelu średnia długość życia dla [REDACTED] horyzontu czasowego wynosi [REDACTED] dla obydwu interwencji [REDACTED] natomiast średnia wartość lat życia skorygowanych ich jakością wynosi odpowiednio [REDACTED] QALY dla lamotryginy oraz [REDACTED] dla walproinianu.

Tabela 31. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym [REDACTED] – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Zdyskontowane lata życia z padaczką w [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY) w [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 2. Wyniki kliniczne (QALY) w horyzoncie czasowym analizy – [REDACTED] – LTG vs VPA



6.1.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta stosowania lamotryginy w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami uogólnionymi w porównaniu do walproinianu w [REDACTED] czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tabela 32. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym [REDACTED] – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	████████	████████	████████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	████████	████████	████████
Całkowity koszt płatnika publicznego (NFZ)	████████	████████	████████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne (NFZ+pacjent)	████████	████████	████████

6.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – lamotryginy oraz walproinianu.

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy █████ – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian
Liczba lat życia	██	██
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	██	██
Kwota refundacji NFZ za preparaty	████████	████████
w tym na LTG / VPA	████████	████████
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	████████	████████
w tym na LTG / VPA	████████	████████
Koszt diagnostyki pacjentów	████████	████████
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	████████	████████
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	████████	████████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	████████	████████
Całkowity koszt płatnika publicznego	████████	████████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	████████	████████

6.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika za świadczenia zdrowotne dla lamotryginy w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami uogólnionymi w porównaniu do walproinianu w ██████████ czasowym przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian
Iloraz kosztów-użyteczności CUR	██████████	██████████
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)	████████████████████	

Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian
Iloraz kosztów-użyteczności CUR	██████████	██████████
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)	████████████████████	

6.4. 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,
- horyzont czasowy analizy dla ██████████
- różny odsetek pacjentów z brakiem skuteczności terapii z powodu niewystarczającej kontroli napadów w przypadku drugiej terapii (po niepowodzeniu monoterapii LTG lub VPA)

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

- różny odsetek pacjentów z brakiem skuteczności z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niewystarczającej kontroli napadów i kombinacji tych parametrów w przypadku drugiej terapii (po niepowodzeniu monoterapii LTG lub VPA) ██████████

████████████████████

wartość użyteczności stanów zdrowia wg wyników badania

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs VPA

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	[REDACTED]	
[REDACTED]		
Liczba lat życia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	[REDACTED]	
[REDACTED]		
Liczba lat życia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Liczba lat życia		

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■	■
w tym na LTG / VPA	■	■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■	■
w tym na LTG / VPA	■	■
Koszt diagnostyki pacjentów	■	■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■	■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■	■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■	■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■	■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■	■
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	■	
■		
Liczba lat życia	■	■
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■	■
w tym na LTG / VPA	■	■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■	■
w tym na LTG / VPA	■	■
Koszt diagnostyki pacjentów	■	■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■	■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■	■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■	■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■	■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■	■
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	■	
■		

Czynnik	Lamotrygina	Walproinian
Liczba lat życia	■	■
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■
Kwota refundacji NFZ za preparaty	■	■
w tym na LTG / VPA	■	■
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	■	■
w tym na LTG / VPA	■	■
Koszt diagnostyki pacjentów	■	■
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	■	■
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	■	■
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	■	■
Całkowity koszt płatnika publicznego	■	■
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	■	■
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	■	

6.5. Analiza w podgrupie młodzieży i dorosłych powyżej 12 roku życia

W ramach analizy przeprowadzono ocenę efektywności kosztowej lamotryginy względem walproinianu z wyłączeniem wyników dotyczących efektywności klinicznej w populacji dzieci w wieku poniżej 13 lat życia. W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania, w których oceniano oba leki u dzieci z napadami nieświadomości. Prace te były stosunkowo małe liczebnie, dlatego wyciąganie wniosków dotyczących względnej skuteczności lamotryginy w porównaniu do walproinianu na podstawie ich wyników jest obciążone ryzykiem błędnego wnioskowania.

■

■

Tabela 37. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy ■ – LTG vs VPA – analiza w podgrupie pacjentów powyżej 12 roku życia

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Liczba lat życia	■	■	■
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	■	■	■

■

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Kwota refundacji NFZ za preparaty	████████	████████	████████
w tym na LTG / VPA	████████	████████	████████
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	████████	████████	████████
w tym na LTG / VPA	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki pacjentów	████████	████████	████████
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	████████	████████	████████
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	████████	████████	████████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	████████	████████	████████
Całkowity koszt płatnika publicznego (NFZ)	████████	████████	████████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne (NFZ+pacjent)	████████	████████	████████
ICUR perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	████████		

6.6. Progowa analiza dla cen zbytu netto analizowanych leków

Wyniki analizy progowej przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie ekonomicznej wykazano, że

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

Tabela 38. ██████████[®] – LTG vs VPA

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto	████████	████████
Lamitrin 25/30	████████	████████	████████
Lamitrin 50/30	████████	████████	
Lamitrin 100/30	████████	████████	
Lamitrin 100/60	████████	████████	

████████

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto		
Lamitrin S 5/30			
Lamitrin S 25/30			
Lamitrin S 100/30			

6.7. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Założenia analizy szczegółowo opisano w rozdziale 2 i 4. W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartość LY oraz QALY.

Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla walproinianu – LTG vs VPA

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			

Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginy – LTG vs VPA

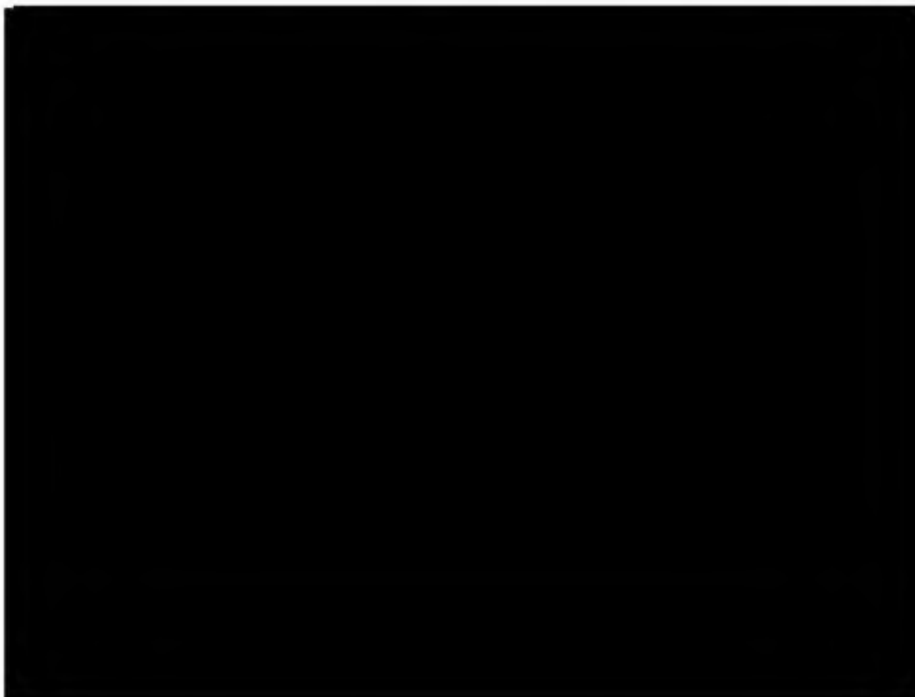
Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Kwota refundacji NFZ za preparaty	██████	██████	██████
Koszt diagnostyki pacjentów	██████	██████	██████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	██████	██████	██████
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	██████	██████	██████
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	██████	██████	██████
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	██████	██████	██████
Całkowity koszt płatnika publicznego	██████	██████	██████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	██████	██████	██████

Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs VPA

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia	██	██	██
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	██	██	██
Kwota refundacji NFZ za preparaty	██████	██████	██████
Koszt diagnostyki pacjentów	██████	██████	██████
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	██████	██████	██████
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	██████	██████	██████
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	██████	██████	██████
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	██████	██████	██████
Całkowity koszt płatnika publicznego	██████	██████	██████
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	██████	██████	██████
Współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	██████	██████	██████
Współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia (NFZ + pacjent)	██████	██████	██████

Rysunek 6. Wyniki efektywności kosztowej w 6-letnim horyzoncie analizy – LTG vs VPA



Rysunek 7. Krzywa opłacalności w 6-letnim horyzoncie czasowym – LTG vs VPA



7. Wnioski końcowe

Stosowanie lamotryginy zamiast karbamazepiny w leczeniu padaczki wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] Koszty stosowania lamotryginy są [REDACTED] koszty leczenia karbamazepiną, dlatego z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta lamotrygina względem karbamazepiny jest

[REDACTED]
[REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem karbamazepiny zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie [REDACTED]

Stosowanie lamotryginy zamiast walproinianu w leczeniu padaczki z napadami uogólnionymi [REDACTED]

[REDACTED] Koszty stosowania lamotryginy są [REDACTED] koszty leczenia walproinianem, dlatego z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta lamotrygina względem walproinianu jest interwencją [REDACTED]

[REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem walproinianu zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie [REDACTED]

8. Dyskusja

[Redacted text block]

9. Ograniczenia

Analiza ekonomiczna nie uwzględnia kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem badanych interwencji z uwagi na to, że większość działań niepożądanych związanych z terapią może zostać złagodzona lub całkowicie wyeliminowana poprzez przerwanie leczenia lub dostosowanie dawki leku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] oraz odpowiada najkrótszemu okresowi obserwacji dla którego dostępne są wyniki analizy klinicznej. Ze względu na długość cyklu nie uwzględniano fazy dostosowywania dawki leków.

10. 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
4. [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. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
 28. 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
 29. Viteri C et al. Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid. *Seizure* 19 (2010) 432-438.
-
31. Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna; Kraków 2006
 32. Jędrzejczak J.: Padaczka. BNP Lublin 2006: 13-17
 33. WHO - http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX14
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
-

41. 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.
42. 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.
43. Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2012 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy
44. Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Cechy demograficzne, społeczne i medyczne 1019 chorych z padaczką. Prospektywne, wielośrodkowe badania kosztów padaczki w 2006 r. w Polsce. *Epileptologia*, 2007, 15: 119-139
45. Majkowski J, Kaciński M, Jędrzejczak J, Motta E, Majkowska-Zwolińska B, Kaczyńska-Haładaj M: Leczenie farmakologiczne padaczki w Polsce w latach 2000-2001. Analiza wielośrodkowych prospektywnych badań 6195 chorych. *Epileptologia* 2005, 13, 11-27.
46. Frew E, Sandercock J, Whitehouse WP, Bryan S. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies. *Seizure*. 2007; 16: 99-112.
47. Marson AG, Appleton R, Baker GA et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007; 11(37):1-108
48. 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: 455-47
49. Benedict A, Verdian L, Maclaine G. The cost-effectiveness of rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut Syndrome in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(3):185-199.
50. Verdian L, Yunni Y. Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. *Seizure*. 2010; 19(1):1-11.
51. Bryant J, Stein K. Lamotrigine as monotherapy for epilepsy in adults. *Wessex Institute for Health Research and Development*; 1998.
URL:<http://www.doh.gov.uk/research/swro/rd/publicat/dec/dec80.htm>. Accessed March 2002.
52. Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW. An economic appraisal of carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and valproate as initial treatment in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 1998;39 (Suppl. 3):S19-25.
53. Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW, Boon P, Komarek V, Marusic P, et al. Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 European countries. *Epilepsia* 2000;41 (Suppl. 5):S37-44.
54. Shakespeare A, Simeon G. Economic analysis of epilepsy treatment: a cost minimization analysis comparing carbamazepine and lamotrigine in the UK. *Seizure* 1998;7:119-25.
55. Hughes D, Cockerell OC. A cost minimization study comparing vigabatrin, lamotrigine and gabapentin for the treatment of intractable partial epilepsy. *Seizure* 1996;5:89-95.
56. Markowitz MA, Mauskopf JA, Halpern MT. Costeffectiveness model of adjunctive lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Neurology* 1998;51:1026-33.
57. O'Neill BA, Trimble MR, Bloom DS. Adjunctive therapy in epilepsy: a cost-effectiveness comparison of alternative treatment options. *Seizure* 1995;4:37-44.
58. Selai CE, Smith K, Trimble MR. Adjunctive therapy in epilepsy: a cost-effectiveness comparison of two AEDs. *Seizure* 1999;8:8-13.
59. Simoens S, De Naeyer L, Dedeken P. Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium *CNS Drugs* (2012) 26:4 (337-350).
60. Beghi E, Atzeni L, Garattini L Economic analysis of newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008;22(10):861-75.
61. Levy P. Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: A methodologic review. *Epilepsia* (2002) 43:5 (550-558).

62. Heaney D.C. Begley C.E. Economic evaluation of epilepsy treatment: A review of the literature. *Epilepsia* (2002) 43:SUPPL. 4 (10-16).
63. Langfitt J. Wiebe S. Cost-effectiveness of epilepsy therapy: How should treatment effects be measured? *Epilepsia* (2002) 43:SUPPL. 4 (17-24).
64. Beghi E, Garattini L, Ricci E et al. Direct Cost of Medical Management of Epilepsy among Adults in Italy: A Prospective Cost-of-Illness Study (EPICOS) *Epilepsia* (2004) 45:2 (171-178).
65. Tetto A, Manzoni P, Millul A et al. The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res.* 2002 Feb;48(3):207-16.
66. Knoester P D, Boendermaker A J, Egberts A C et al. Cost-effectiveness of add-on lamotrigine therapy in clinical practice. *Epilepsy Research* 2005; 67: 3, 143-151
67. Pillas D, Selai C Economic aspects of epilepsy and antiepileptic treatment: a review of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2005 Jun;5(3):327-38.
68. Heaney D. Sander J.W. Cost-effectiveness of carbamazepine in epilepsy *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (2006) 6:1 (13-18).
69. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol.* 2009 Sep;256(9):1519-26.
70. Rubio M. Lizan L. Badia X. Escartin-Siquier A.E. Lopez-Trigo J. Rufo-Campos M. Echarri E. Cost-minimisation analysis of the pharmacological treatment of epilepsy in Spain *Revista de Neurologia* (2006) 42:5 (257-264).
71. Mak W. Fong, J.K.Y. Cheung, R.T.F. Ho S.L. Cost of epilepsy in Hong Kong: Experience from a regional hospital *Seizure* (1999) 8:8 (456-464).
72. Rychlik R, Runge U, Peckmann T et al. Costs of illness in epilepsy. Resource use by epilepsy patients in Mecklenburg-Western Pomerania *Zeitschrift fur Epileptologie* (2010) 23:2 (114-118).

11. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana populacja pacjentów z padaczką	12
Tabela 2. Parametry wykorzystane w kalkulacji użyteczności stanów uwzględnionych w analizie	27
Tabela 3. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla karbamazepiny w monoterapii – napady częściowe.....	29
Tabela 4. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla walproinianu w monoterapii – napady uogólnione.....	29
Tabela 5. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii – napady częściowe	30
Tabela 6. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji dla poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii – napady uogólnione	30
Tabela 7. Niepowodzenie leczenie ze względu na przyczynę – napady częściowe	33
Tabela 8. Niepowodzenie leczenia ze względu na przyczynę – napady uogólnione	33
Tabela 9. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie i remisji dla karbamazepiny w drugiej monoterapii z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia leczenia w pierwszej monoterapii# - napady częściowe	34
Tabela 10. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie i remisji dla walproinianu w drugiej monoterapii z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia leczenia w pierwszej monoterapii# - napady uogólnione	34
Tabela 11. Prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia w długim okresie dla monoterapii.....	35
Tabela 12. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji w terapii adjuwantowej	36
Tabela 13. Prawdopodobieństwo niepowodzenia po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi dla terapii adjuwantowej.....	36
Tabela 14. Koszt punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne	38
Tabela 15. Wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie medyczne	39
Tabela 16. Koszt stosowania 1 mg lamotryginy	41
Tabela 17. Koszt substancji czynnych.....	42
Tabela 18. Koszt diagnostyki padaczki	43

Tabela 19. Koszt leczenie pacjenta bez napadu padaczkowego	45
Tabela 20. Koszt leczenie napadu padaczkowego.....	47
Tabela 21. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym █████ – LTG vs CBZ	49
Tabela 22. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy █████ – LTG vs CBZ.....	50
Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy █████ LTG vs CBZ.....	51
Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs CBZ... 52	
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs CBZ	52
Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs CBZ	53
Tabela 27. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs CBZ	59
Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla karbamazepiny – LTG vs CBZ.....	60
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginy – LTG vs CBZ	61
Tabela 30. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs CBZ	61
Tabela 31. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym █████ – LTG vs VPA.....	63
Tabela 32. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy █████ – LTG vs VPA	64
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy █████ – LTG vs VPA	65
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs VPA .. 66	
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs VPA	66
Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs VPA.....	67
Tabela 37. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy █████ – LTG vs VPA – analiza w podgrupie pacjentów powyżej 12 roku życia	73
Tabela 38. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs VPA	74
Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla walproinianu – LTG vs VPA.....	75
Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginy – LTG vs VPA.....	75
Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs VPA.....	76
Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline	88
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.....	89

Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library.....	89
Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (CRD).....	89
Tabela 46. Strategie wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w poszczególnych bazach informacji medycznej	91
Tabela 47. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych	94
Tabela 48. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry	96
Tabela 49. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu analiz ekonomicznych	97
Tabela 50. Koszt stosowania 1mg karbamazepiny.....	99
Tabela 51. Koszt stosowania 1mg walproinianu	100
Tabela 52. Koszt stosowania 1mg okskarbazepiny	101
Tabela 53. Koszt stosowania 1mg lewetyracetamu	101
Tabela 54. Koszt stosowania 1mg topiramatu.....	104
Tabela 55. Koszt stosowania 1mg gabapentyny	107
Tabela 56. Eksperci biorący udział w badaniu ankietowym.....	109
Tabela 57. Wyniki badania ankietowego wykorzystane w analizie ekonomicznejbl.....	110

12. Aneks

12.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania

12.1.1. Doniesienia naukowe dotyczące efektywności klinicznej

Badania dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [4]. Uwzględniono również wyniki dotyczące efektywności klinicznej zastosowane w modelu ekonomicznym NCGC, który został odnaleziony przy wyszukiwaniu analiz ekonomicznych (proces wyszukiwania analiz ekonomicznych opisano poniżej).

12.1.2. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazach informacji medycznej Medline, Embase, The Cochrane Library oraz CRD przeprowadzono [REDACTED], uzyskując 94 doniesienia naukowe w bazie Medline, 318 prac w bazie Embase, 426 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym 5 ocen technologii medycznej oraz 21 analiz ekonomicznych) oraz 48 doniesień naukowych 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 42. 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	"lamotrigine" [Supplementary Concept] OR lamotrigine OR lamiktal OR lamictal	3 729
#3	#1 AND #2	2 113
#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	94

Tabela 43. 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	'lamotrigine'/exp OR 'lamictal'/exp OR lamiktal	15 361
#3	#1 AND #2	9 308
#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	318

Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library

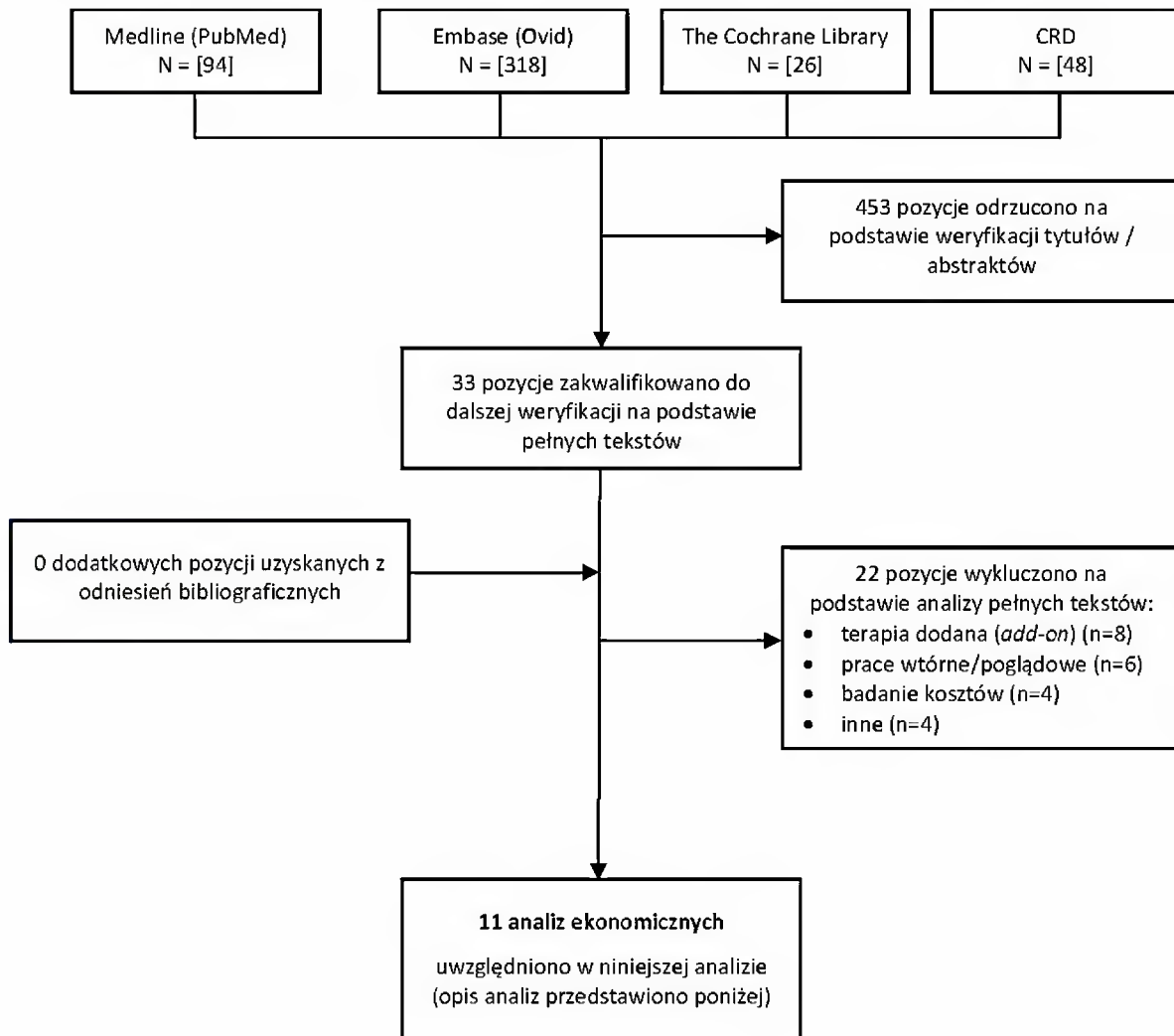
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees OR epilepsy OR epilepsies OR epilep* OR seizure OR seizures OR seizure* OR convulsion OR convulsions OR convulsion* OR aura OR auras	6634
#2	lamotrigine or lamiktal or lamictal	723
#3	#1 AND #2	426 (60/12/326/1 /5/21/1)

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

Tabela 45. 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 (lamotrigine OR lamictal OR lamiktal)	48

Rysunek 8. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM)



12.1.3. 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 [REDACTED] 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.

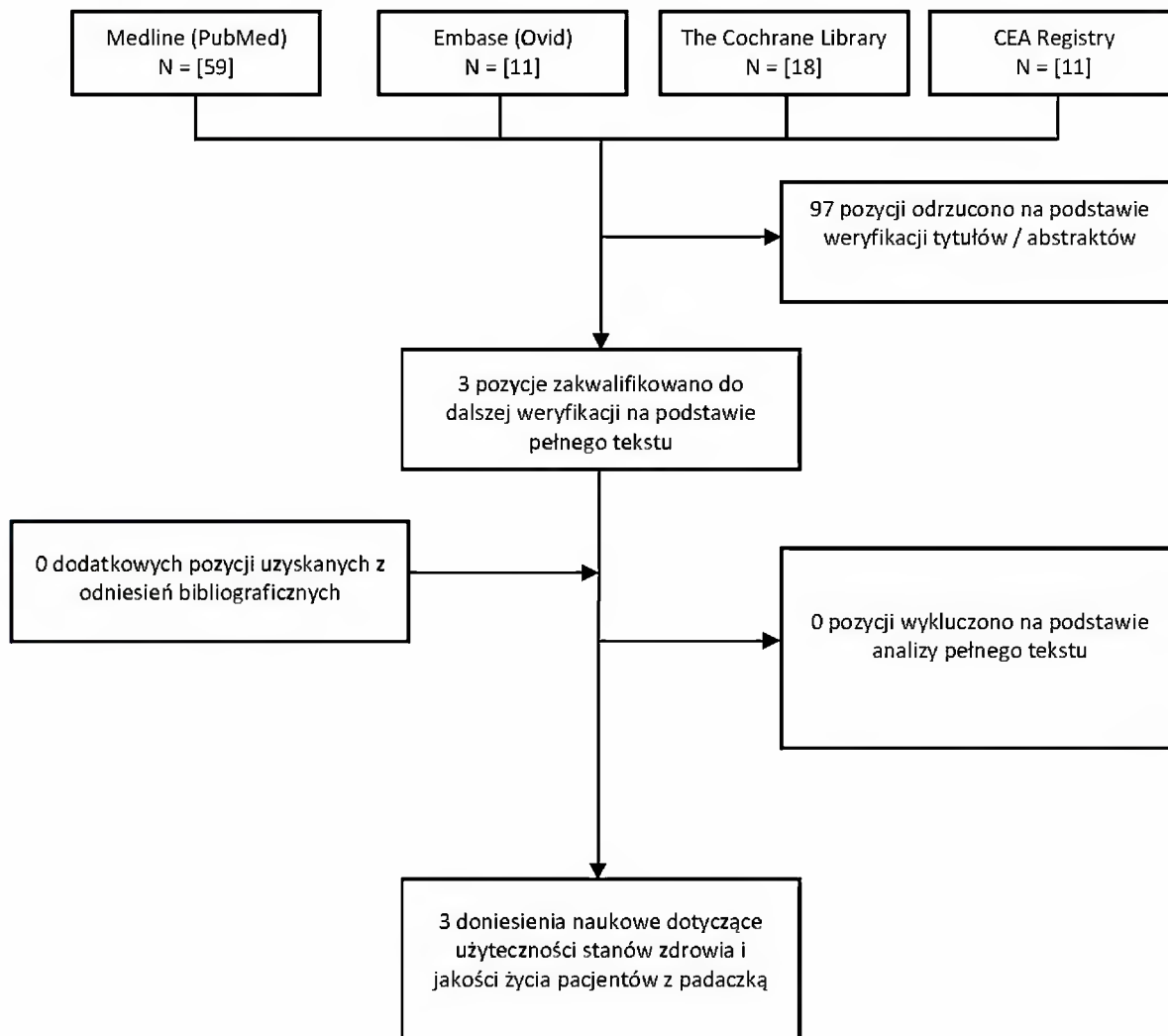
Szczegółową strategię wyszukiwania w bazach Medline, The Cochrane Library, Embase i CEA Registry oraz proces selekcji prac w postaci diagramu zgodnego z QUOROM przedstawiono poniżej.

Tabela 46. 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 9. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych dot. użyteczności stanów zdrowia i jakości życia (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM)



12.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Opis analiz ekonomicznych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, dotyczących lamotryginy stosowanej u pacjentów z padaczką przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47). 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 analiz kosztów-użyteczności, a także analiz kosztów-efektywności i kosztów-minimalizacji. Horyzont czasowy wynosił od 24 tygodni do 15 lat.



Tabela 47. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki (efekty zdrowotne)
NCGC [21]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi (i uogólnionymi)	Monoterapia CBZ, VPA, LTG, LEV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	15 lat	Efekty 3,5%; koszty 3,5%	Wielka Brytania	Napady częściowe: QALY: CBZ 8,880, LEV 8,862, LTG 8,880, VPA 8,839 (dla napadów uogólnionych wyniki są zbieżne)
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 (add on): 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
Marson 2007 [47]	Nowo zdiagnozowani pacjenci z padaczką (głównie padaczką częściową), u których CBZ została wybrana jako leczenie standardowe	LTG, CBZ, GBP, TPM, OXC (tylko częściowe dane)	Analiza kosztów użyteczności, analiza kosztów efektywności	Płatnik publiczny	2 lata	Efekty zdrowotne 3,5%, koszty 3,5%	Wielka Brytania	QALY: LTG 1,564 [95% CI: 1,48; 1,64], CBZ 1,477 [1,40; 1,56], TPM 1,501 [1,42; 1,58], GBP 1,491 [1,40; 1,58]; całkowita liczba napadów: LTG 41,7 [28,0; 55,4], CBZ 52,6 [36,0; 69,2], TPM 63,1 [32,9; 93,3], GBP 69,8 [38,9; 100,7], w oparciu o częściowe dane zebrane po wprowadzeniu OXC; QALY: LTG 1,563 [95% CI: 1,45; 1,67], CBZ 1,491 [1,38; 1,60], TPM 1,541 [1,42; 1,66], GBP 1,480 [1,37; 1,59], OXC 1,611 [1,50; 1,72]; całkowita liczba napadów: LTG 50,9 [27,3; 74,5], CBZ 50,9 [26,7; 75,2], TPM 59,4 [25,3; 93,5], GBP 85,3 [35,1; 135,4], OXC 32,0 [17,8; 46,3]
Spackman 2007 [48]	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

Publikacja	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki (efekty zdrowotne)
Marson 2007 [47]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką (głównie padaczką uogólnioną), u których wybrano VPA jako standardową terapię	monoterapia: LTG, VPA, TPM	Analiza kosztów użyteczności	Płatnik publiczny	2 lata	Efekty zdrowotne 3,5%; koszty 3,5%	Wielka Brytania	QALY: LTG 1,701 [1,61; 1,79], VPA 1,648 [1,51; 1,79], TPM 1,809 [1,74; 1,88]; całkowita liczba napadów TG 120,9 [59,2; 182,6], VPA 44,1 [17,4; 70,9], TPM 75,1 [19,8; 130,3]
Hawkins 2005 [9]	Nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci z padaczką uogólnioną (toniczno-kloniczną) Pacjenci z padaczką lekooporną	Nowo zdiagnozowani: monoterapia LTG, monoterapia VPA; Padaczka lekooporna: placebo, TPM (add on)	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	15 lat	Efekty zdrowotne 1,5%; koszty 6%	Wielka Brytania	QALY: nowo zdiagnozowani: LTG 9,748; VPA 9,814; Padaczka lekooporna: placebo 8,737, TPM 8,807
Bryant 1998 [51]	Dorośli pacjenci z padaczką	Monoterapia: LTG 100 mg/dzień, LTG 200 mg/dzień, CBZ, PHT	Analiza kosztów efektywności, drzewo decyzyjne	Płatnik publiczny	24 tygodnie	-	Wielka Brytania	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Heaney 1998 [52]	Pacjenci >12 roku życia z nowo zdiagnozowaną padaczką	LTG, CBZ, PHT, VAP	Analiza minimalizacji kosztów	Płatnik publiczny	2 lata	-	Wielka Brytania	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Heaney 2000 [53]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką	LTG, CBZ, PHT, VAP	Analiza minimalizacji kosztów	Płatnik publiczny	1 rok	-	12 krajów	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Shakespeare 1998 [54]	Nowo zdiagnozowani pacjenci >13 roku życia z napadami toniczno-klinicznymi	LTG, CBZ	Analiza minimalizacji kosztów	Płatnik publiczny	1 rok	-	Wielka Brytania	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Remak 2003 [10]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką	Padaczka częściowa: TPM, CBZ, LTG Padaczka uogólniona: VPA, LTG	Analiza kosztów użyteczności	Płatnik publiczny	15 lat	-	Wielka Brytania	Padaczka częściowa: LTG -> CBZ 9,636; CBZ -> LTG 9,640 LTG -> TPM 9,777; TPM -> LTG 9,784 Padaczka uogólniona: VPA -> LTG 9,870; LTG -> VPA 9,874 LTG -> TPM 9,987; TPM -> LTG 9,988

12.3. 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 48. 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	
	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	

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Opis / powód wykluczenia
	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 Selai 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

12.4. Wykluczone analizy ekonomiczne wraz z przyczyną wykluczenia

Tabela 49. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu analiz ekonomicznych

Analiza	Przyczyna wykluczenia
Simoens 2012 [59]	Leczenie lakozamidem
Beghi 2008 [60]	Opracowanie wtórne
Levy 2002 [61]	Opracowanie wtórne
Heaney 2002 [62]	Opracowanie wtórne
Langfitt 2002 [63]	Praca poglądowa
Frew 2007 [46]	Dzieci w wieku 3-18 lat z częściową padaczką z wtórnym i/lub bez wtórnego uogólnienia
Beghi 2004 [64]	Badanie kosztów
Tetto 2002 [65]	Badanie kosztów
Knoester 2005 [66]	Lamotrygina <i>odd-on</i>
Benedict 2010 [49]	Terapia <i>odd-on</i>
Verdian 2010 [50]	Terapia <i>odd-on</i>
Hughes 1996 [55]	Terapia <i>odd-on</i>

Analiza	Przyczyna wykluczenia
Markowitz 1998 [56]	Terapia <i>odd-on</i>
Messori 1998 [12]	Terapia <i>odd-on</i>
O'Neill 1995 [57]	Terapia <i>odd-on</i>
Selai 1999 [58]	Terapia <i>odd-on</i>
Pillas 2005 [67]	Opracowanie wtórne
Heaney 2006 [68]	Opracowanie wtórne
van Breemen [69]	Pacjenci z nowotworem mózgu
Rubio 2006 [70]	Opracowanie w języku hiszpańskim
Mak 1999 [71]	Badanie kosztów
Rychlik 2010 [72]	Badanie kosztów

12.5. Koszty stosowania preparatów uwzględnionych w analizie

Koszty stosowania poszczególnych substancji uwzględnionych w analizie ekonomicznej zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 50 - Tabela 55).

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. [42]

Tabela 50. 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 51. Koszt stosowania 1mg walproinianu

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
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 52. 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 53. Koszt stosowania 1mg lewetyracetamu

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
Keppra 750/50	35 685	172,80	7,37	37,5	0,0052	0,0002
Keppra 750/100	11 042	356,40	2,28	75	0,0052	0,0002

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
Keppra 250/50	14 603	52,92	3,02	12,5	0,0050	0,0003
Keppra 250/100	7 336	112,32	1,52	25	0,0051	0,0003
Keppra 500/50	67 572	112,32	13,96	25	0,0051	0,0003
Keppra 500/100	57 859	234,36	11,95	50	0,0052	0,0002
Keppra 1000/50	92 549	234,36	19,12	50	0,0052	0,0002
Keppra 1000/100	90 138	478,44	18,62	100	0,0052	0,0002
Levetiracetam Teva 250/50	2 503	51,84	0,52	12,5	0,0050	0,0003
Levetiracetam Teva, 250/100	1 228	109,33	0,25	25	0,0051	0,0001
Levetiracetam Teva 500/50	12 642	109,33	2,61	25	0,0051	0,0001
Levetiracetam Teva 500/100	10 852	228,05	2,24	50	0,0052	0,0001
Levetiracetam Teva 750/50	5 192	168,12	1,07	37,5	0,0052	0,0001
Levetiracetam Teva 750/100	2 163	347,92	0,45	75	0,0052	0,0001
Levetiracetam Teva 1000/50	19 089	228,05	3,94	50	0,0052	0,0001
Levetiracetam Teva 1000/100	22 422	467,79	4,63	100	0,0052	0,0001
Trund 500/50	1 000	111,14	0,21	25	0,0051	0,0002
Trund 500/100	2 283	222,30	0,47	50	0,0050	0,0001
Trund 750/50	1 513	166,72	0,31	37,5	0,0051	0,0001

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
Keppra , roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	1 280	169,56	0,26	30	0,0058	0,0001
Średnia ważona cena					0,005181	0,000218

Tabela 54. 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
Oritop 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 55. 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

12.6. Wyniki badania kwestionariuszowego

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

Tabela 56. Eksperci biorący udział w badaniu ankietowym

Ekspert	Numer eksperta w ankiecie	Miejsce pracy
[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.

Tabela 57. Wyniki badania ankietowego wykorzystane w analizie ekonomicznej

Ankieta	I	I	I	■	■	■	■
Diagnostyka pacjenta / Zmiana terapii							
■	I	I	I	I	I	I	I
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	I	I	I	I	I	I	I
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■							
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

■

