

Diacomit[®] (styrypentol)

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

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2016

Wykonawca:

[Redacted text]

Autorzy:

[Redacted text]

Konflikt interesów:

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2016 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów	7
Summary	9
Streszczenie	13
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	18
1. Analiza ekonomiczna	22
1.1. Cel analizy	23
1.2. Problem decyzyjny	23
1.2.1. Populacja	23
1.2.2. Oceniana interwencja.....	23
1.2.3. Komparatory.....	24
1.2.4. Punkty końcowe	26
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Diacomit® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	26
1.2.5.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).....	27
1.3. Metodyka i założenia analizy.....	28
1.3.1. Strategia analityczna	28
1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	29
1.3.3. Perspektywa analizy	29
1.3.4. Horyzont czasowy.....	29
1.3.5. Dyskontowanie	30
1.3.6. Model ekonomiczny	30
1.3.7. Zestawienie parametrów modelu	33
1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty.....	34
1.3.8.1. Wyjściowy wiek chorych.....	35
1.3.8.2. Masa ciała	36
1.3.9. Parametry skuteczności klinicznej.....	38
1.3.9.1. Skuteczność krótkookresowa	39
1.3.9.1.1. Styrypentol i placebo.....	39
1.3.9.1.2. Topiramát.....	40
1.3.9.1.3. Lewetyracetam.....	41
1.3.9.1.4. Podsumowanie	41

1.3.9.2.	Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami kontroli napadów – skuteczność długookresowa.....	42
1.3.10.	Modelowanie przeżycia.....	45
1.3.10.1.	Przegląd wskaźników śmiertelności w zespole Dravet.....	46
1.3.10.2.	Przeżycie w populacji ogólnej.....	54
1.3.11.	Użyteczności stanów zdrowia.....	57
1.3.11.1.	Przegląd systematyczny.....	57
1.3.11.1.1.	Wyszukiwanie 1.....	58
1.3.11.1.2.	Wyszukiwanie 2.....	60
1.3.11.1.3.	Przegląd użyteczności w analizach ekonomicznych dla styrypentolu w zespole Dravet	76
1.3.11.2.	Użyteczności przyjęte w modelu.....	77
1.3.12.	Analiza kosztów i zużytych zasobów.....	79
1.3.12.1.	Uwzględnione schematy leczenia.....	81
1.3.12.2.	Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet.....	82
1.3.12.2.1.	Styrypentol.....	82
1.3.12.2.2.	Pozostałe leki przeciwpadaczkowe.....	83
1.3.12.3.	Zużycie leków przeciwpadaczkowych.....	85
1.3.12.3.1.	Porównywane interwencje.....	85
1.3.12.3.2.	Dalsze leczenie przeciwpadaczkowe.....	87
1.3.12.4.	Pozostałe (nielekowe) koszty leczenia zespołu Dravet.....	89
1.3.13.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	95
1.3.14.	Walidacja modelu.....	96
1.3.14.1.	Walidacja wewnętrzna.....	96
1.3.14.2.	Walidacja konwergencji.....	97
1.3.14.3.	Walidacja zewnętrzna.....	97
1.4.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	99
1.4.1.	Metodyka.....	99
1.4.1.1.	Cel.....	99
1.4.1.2.	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	99
1.4.1.3.	Źródła danych wtórnych.....	99
1.4.1.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	100

1.4.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	100
1.4.3.	Rekomendacje zagraniczne	103
1.5.	Wyniki analizy podstawowej	107
1.5.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	107
1.5.1.1.	Zestawienie kosztów	107
1.5.1.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	108
1.5.2.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	109
1.5.2.1.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB.....	109
1.5.2.2.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM	110
1.5.2.3.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV	111
1.5.3.	Analiza progowa	113
1.5.3.1.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB.....	114
1.5.3.2.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM	114
1.5.3.3.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV	114
1.6.	Analiza wrażliwości.....	115
1.6.1.	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	115
1.6.2.	Wyniki analizy wrażliwości dla CUA.....	120
1.6.2.1.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB.....	120
1.6.2.1.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	120
1.6.2.1.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P).....	125
1.6.2.2.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM	130
1.6.2.2.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	130
1.6.2.2.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P).....	136
1.6.2.3.	VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV	141
1.6.2.3.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	141
1.6.2.3.2.	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P).....	147
1.6.3.	Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji.....	152
1.6.3.1.	Zestawienie kosztów	152

1.6.3.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	153
1.7.	Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.....	154
1.8.	Dyskusja.....	155
1.9.	Ograniczenia analizy	158
1.10.	Wnioski końcowe	158
2.	Piśmiennictwo	159
3.	Załączniki	166
3.1.	Prawdopodobieństwa zgonu wykorzystane w modelu.....	167
3.2.	Parametry skuteczności klinicznej – warianty analizy wrażliwości	173
3.2.1.	Skuteczność krótkookresowa	173
3.2.2.	Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami kontroli napadów – skuteczność długookresowa.....	173
3.3.	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet	174
3.4.	Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w leczeniu zespołu Dravet	184
3.5.	Ceny apteczne preparatów zawierających klobazam	200
3.6.	Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych - analiza wrażliwości.....	200
3.7.	Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych (dalsze leczenie)	200
3.8.	Pozostałe koszty – analiza wrażliwości.....	202
3.8.1.	Koszty przedstawione w polskim badaniu (<i>Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008</i>) wg stanu na 2006 rok zaktualizowano przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych.	202
3.8.2.	Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet oszacowane na podstawie zużycia zasobów z badań Guerrini 2001 i Beghi 2004	204
3.8.3.	Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet oszacowane na podstawie zużycia zasobów z modelu kanadyjskiego.....	206
3.9.	Szybki przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki.....	208
3.10.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	228
3.11.	Wkład autorów w opracowanie raportu	231
3.12.	Spis tabel	232
3.13.	Spis wykresów	238

Wykaz skrótów

AEK	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	Pole pod wykresem krzywych (z ang. <i>area under the curve</i>)
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
CBZ	Karbamazepina
CDR	<i>Common Drug Review</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CI	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CLB	Klobazam
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer price index</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>complete response</i>)
CT	Tomografia komputerowa
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECG	Elektrokardiografia
EEG	Elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków
GP	Lekarz ogólny (z ang. <i>General practitioner</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	Health Utility Index
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQR	mediana
ITT	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
KM	Estymator Kaplana-Meiera
LCL	Dolna granica 95% przedziału ufności (z ang. <i>lower confidence limit</i>)
LEV	Lewetyracetam
LTG	Lamotrygina
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAC	Brak kontroli napadów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (z ang. <i>NHF, National Health Foundation</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>

NSF	Częściowa kontrola napadów
OIOM	Oddział Intensywnej Terapii
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PB	Fenobarbital
PBO	Placebo
PHT	Fenytoina
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PRE	Prednizon
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Względne ryzyko
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Stabilna choroba (z ang. <i>stable disease</i>)
SF	Brak napadów
SG	Metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (z ang. <i>Standard Gamble</i>)
SMEI	Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (z ang. <i>severe myoclonic epilepsy of infancy</i>)
SMR	Wskaźnik śmiertelności (z ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
SOR	Szpitalna Oddział Ratunkowy
STP	Styrypentol
TPM	Topiramát
TTO	Metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i>)
TTOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time-to-off treatment</i>)
UCL	Górna granica przedziału ufności (z ang. <i>upper confidence limit</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analogue scale</i>)
VPA	Kwas walproinowy lub jego pochodne (walproinian)

Summary

ECONOMIC ANALYSIS

Objective

The aim of this economic analysis was to evaluate in Polish settings the cost-effectiveness of use of Diacomit® (stiripentol), in conjunction with clobazam and valproate as adjunctive therapy of refractory generalized tonic-clonic seizures in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet's syndrome) whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproate.

The analysis was performed on behalf of the company Biocodex, 7 avenue Gallieni, 94257 GENTILLY Cedex, France, in connection with the planned submission to the Minister of Health, an application for reimbursement and for establishing official selling prices of the medicinal product Diacomit®:

- 60 capsules á 250 mg of stiripentol (EAN: 5909990017232),
- 60 capsules á 500 mg of stiripentol (EAN: 5909990017263),
- 60 sachettes with powder for oral suspension á 250 mg of stiripentol (EAN: 5909990017294),
- 60 sachettes with powder for oral suspension á 500 mg of stiripentol (EAN: 5909990017331).

Methods

The analysis was performed *de novo* based on the data of clinical effectiveness presented in the studies included in the conducted systematic review (AEK Diacomit® 2015). The calculations were performed based partially on the structure and some of the assumptions of the pharmacoeconomic model, originally constructed on behalf of the company Biocodex by company PeriPharm Inc., for the purpose of assessing the cost-effectiveness of stiripentol in Canada (PeriPharm 2013).

The assessed intervention is the use of stiripentol (a medicinal product Diacomit®) in combination with valproate and clobazam – VPA + CLB + STP. The European Medicines Agency has granted

product Diacomit® orphan drug status, as Dravet's syndrome is a rare disease, occurring at a frequency of no more than 5 per 10 000 persons in the total population of the European Union.

In the assessment of the cost effectiveness of stiripentol (STP) as adjunctive for clobazam and valproate in case of resistance to dual therapy, as comparators there were assumed:

- continuation of valproate (VPA) and clobazam (CLB) or,
- adding to dual therapy another medication: topiramate (TPM) or levetiracetam (LEV),

since these are the technologies mentioned in clinical practice guidelines, in the opinion of experts representing the existing clinical practice and are available and reimbursed for Polish patients.

Based on clinical guidelines identified, expert opinions obtained by means of a survey and the results of a systematic review of the economic analyses, the following comparison were conducted:

- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB;
- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM;
- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.

Considering the impact of the Dravet Syndrome on the quality and length of life and significant differences in efficacy between the assessed intervention and the comparators, cost-utility analysis (CUA) was chosen as the most appropriate analytical technique in the economic assessment of stiripentol (used in combination with valproate and clobazam; regimen of VPA + CLB + STP) compared with the comparators). The main measure of health outcomes in a cost-utility analysis are quality adjusted life years (QALY). The result of the economic analysis was presented in the form of incremental cost-utility ratio ICUR, expressing the cost of obtaining an additional unit of health effect (QALY) resulting from the application of assessed intervention instead of a comparator. The use of such an analytical approach should be considered

in accordance with the procedure specified in the Reimbursement Act (*Ustawa 2011*) and the Regulation on the minimum requirements (*MZ 02/04/2012*). In accordance with the above requirements a cost-consequence analysis was also performed.

According to the guidelines of the The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (*AOTMiT 2010*), the time horizon of economic analysis should be long enough to allow the assessment of the differences between results and costs assessed medical technology and comparators. Because in case of Dravet's syndrome the clinical effects occur during the whole life of patients, the analysis assumes a lifetime time horizon. With limited clinical data (e.g. *Genton 2011*, *Takayama 2014*) showing that patients with Dravet syndrome survived even a few decades (high mortality occurs mainly in childhood and decreases in adulthood), the upper age limit in the model was assumed to be 100 years.

The economic analysis was performed using the pharmacoeconomic model constructed in the TreeAge Pro 2015 software, and following mutually exclusive health states were defined:

- Initial cycle – the first cycle of the model, covering the initial 2-month phase of treatment, followed by evaluation of response to therapy and transition patients to the appropriate health states;
- no adequate control (NAC) – a state in which there are patients who do not respond to treatment for epilepsy, i.e. the treatment does not reduce the incidence of tonic-clonic seizures or insufficiently reduces their frequency (< 50 %);
- no seizures free (NSF) – a state in which there are patients who achieve a partial response to treatment for epilepsy, i.e. the treatment reduces the incidence of tonic-clonic seizures by 50% to <100 %;
- seizures free (SF) – a state in which there are patients without tonic-clonic seizures;
- death – the terminal stage indicating the patient's demise.

The starting age is assumed to be the minimum age of the patients enrolled in the study STICLO France, which amounted to 3 years because actually the target population consists mainly of small children, for whom currently in Poland there is no possibility for Ministry of Health of issuing consents for direct import of stiripentol and its reimbursement.

Evaluation of effectiveness of treatments evaluated in this analysis comprised two elements:

- short-term efficacy parameters that reflect the initial clinical effect of therapies, observed in clinical trials; based on the short-term results, patients in the model are assigned to one of the health states depending on the degree of the disease control (SF, NSF, NAC). In the STICLO study, the effectiveness of stiripentol was assessed after two months of treatment;
- long-term efficacy parameters reflecting disease progression after prior initial assessment of the effectiveness, represented in the model by the matrix of annual probabilities of transitions between model health states.

Data on clinical effectiveness of evaluated interventions were taken from studies included in the clinical analysis of stiripentol (*AEK Diacomit® 2015*). The response rates, complete seizure freedom and long-term risk of losing effect in the arm with stiripentol was estimated based on the results of the main RCT (*STICLO France*). The source of clinical data for therapies with topiramate and levetiracetam were single-arm studies.

Due to the limited period of observation in the clinical trials, the modeling of overall survival in the horizon of life of patients with Dravet syndrome was necessary. Data on the survival of these patients in the pivotal clinical trial are insufficient to be used in the long-term survival assessment. Therefore, review of clinical trials describing the survival parameter in patients with Dravet syndrome were performed, and there were identified sufficient data to evaluate the survival of patients aged < 18 years. In case of adult patients, it was necessary to conduct additional review, including an assessment of mortality in a broader population of patients with severe idiopathic epilepsy resistant

to treatment. Due to the large number of patients and accurate data on mortality in the population of children with Dravet syndrome in the study *Skuzacek 2011*, this source is used in the primary analysis for the patients of age 0-18 years. In the assessment of survival of adult patients the study on patients with idiopathic epilepsy (*Sillanpää 2010*) was used.

Due to the lack of utility measurement in the *STI-CLO France* study, a set of utilities for the defined health states of the model were determined based on a systematic review of general health states of patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. In the systematic review of literature there were no utility values identified, that were closely relevant to the target population. In the end, the primary analysis utilities were based on the study *Verdian 2008*, due to the following reasons:

- health states defined in the study *Verdian 2008* sufficiently correspond to the health states of this model;
- utility values from *Verdian 2008* are the intermediate values in comparison to alternative data sources found in the literature review;
- study *Verdian 2008* is a source of data of the utilities in other economic analyses for patients with Dravet's syndrome;
- population evaluated in the study *Verdian 2008* (Lennox- Gastaut syndrome) is the most similar to the target population.

In the primary analysis the annual discounting rate assumed for costs was 5% and 3.5% for health outcomes.

The analysis was conducted from the public payer's perspective (PPP), as well as the public payer's perspective and patients (PPP + P), taking into account the direct medical costs of health problem considered.

The primary analysis included direct medical costs covered by the public payer in connection with treatment of patients with Dravet's syndrome: costs of antiepileptic drugs and non-drug procedures (hospitalizations, outpatient visits, the emergency department). Choice of data sources was based on the perspective of analysis. Unit prices of

the resources used - drugs and services, were calculated on the base of existing principles of accounting and financing of the National Health Fund published on the website of the Fund in the form of ordinances of the President of the NHF, Announcement of the Minister of Health of 28 October of 2015 and Notices of Head Office of the National Health Fund on the reimbursement amounts and the number of reimbursed packaging of individual drugs.

Net selling price of the product Diacomit® received from Biocodex, were assumed at [REDACTED] (Diacomit® 60 capsules / sachets × 250 mg) [REDACTED] (Diacomit® 60 capsules / sachets × 500 mg).

The dosage of drugs in the primary analysis were taken from the clinical trials included in the clinical analysis of stiripentol (*AEK Diacomit® 2015*). Non-drug services usage were estimated based on the study conducted in 19 centers in Poland in 2006 by the Epilepsy Foundation, evaluating epilepsy costs in Poland during the year of observation (*Majkowska-Zwolińska 2008*).

The economic analysis comprises the primary analysis and the deterministic (single and multi-way) sensitivity analysis, carried out for key model parameters.

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

Results

VPA + CLB + STP vs VPA + CLB

The cost of gaining an additional quality adjusted life (QALY) as a result of using stiripentol in combination with valproate and clobazam instead of only VPA + CLB is:

- 111 167 PLN from the perspective of the public payer;
- 110 975 PLN from the perspective of the public payer and the patients.

Additional health benefit of stiripentol therapy is 0.94 QALYs. The total costs are higher by 104-105 thousands PLN in the arm receiving product Diacomit®.

VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM

The cost of gaining an additional quality adjusted life (QALY) as a result of using stiripentol in combination with valproate and clobazam instead of VPA + CLB + TPM therapy is:

- 139 661 PLN from the perspective of the public payer;
- 139 545 PLN from the perspective of the public payer and the patients.

Additional health benefit of stiripentol therapy is 0.75 QALYs. The total costs are higher by 105 thousands PLN in the arm receiving product Diacomit®.

VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV

The cost of gaining an additional quality adjusted life (QALY) as a result of using stiripentol in combination with valproate and clobazam instead of VPA + CLB + LEV therapy is:

- 143 396 PLN from the perspective of the public payer;
- 143 188 PLN from the perspective of the public payer and the patients.

Additional health benefit of stiripentol therapy is 0.73 QALYs. The total costs are higher by 104 thousands PLN in the arm receiving product Diacomit®.

Sensitivity analysis

Regardless of the comparator and cost perspective, therapy with stiripentol remained more effective and more costly than optional treatments in all scenarios tested in sensitivity analysis. The change of the ICUR value was in most cases small and only in 2 scenarios it was significantly different than the

base-case estimate. The greatest sensitivity was observed with assumption of extreme health states utility values and higher initial age of the patients. In general, the model has good stability and low variability in the analyzed variants.

Conclusions

The medicinal product Diacomit®, used in conjunction with clobazam and valproate (VPA + CLB + STP) for the treatment of patients with severe myoclonic epilepsy in infancy is more effective (additional, discounted health effect: 0.73-0.94 QALY) and more expensive strategy (discounted incremental cost: 104-105 thousands PLN) in comparison to combination therapy with clobazam and valproate (VPA + CLB) as well as other 3-drug therapies, with the addition of topiramate (VPA + CLB + TPM) or levetiracetam (VPA + CLB + LEV). The cost of additional QALY for stiripentol compared with VPA + CLB is about 111 000 PLN and is below the cost-effectiveness threshold for medical technologies in Poland. ICUR value for stiripentol compared with regimens including topiramate and levetiracetam is approx. 140 thousand PLN/QALY and slightly exceeds the cost-effectiveness threshold.

It should be noted that, in the opinion of clinical experts stiripentol is a therapy of last resort, i.e. if this drug fails in reducing the occurrence of tonic-clonic seizures in patients with Dravet's syndrome, then the probability of the effectiveness of different pharmacological methods is low, and in conditions of full availability of stiripentol other triple therapy would be used rather as former treatment lines.

Reimbursement of Diacomit® in Poland would be a decision that gives the patients with Dravet's syndrome, especially young children, another chance for improvement of their condition, which in current situation is beyond their reach due to its relatively high cost.

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych styrypentolu (produkt leczniczy Diacomit®), stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet).

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

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

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Diacomit® wykonano *de novo* w oparciu o dane efektywności klinicznej pochodzące z badań włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego (AEK Diacomit® 2015). W obliczeniach wykorzystano strukturę i niektóre założenia modelu farmakoekonomicznego, pierwotnie skonstruowanego na zlecenie firmy Biocodex przez firmę PeriPharm Inc. na potrzeby oceny opłacalności styrypentolu w Kanadzie (PeriPharm 2013).

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie styrypentolu (produkt leczniczy Diacomit®) w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem – schemat VPA + CLB + STP. Europejska Agencja Leków przyznała produktowi Diacomit® **status leku sierocznego**, gdyż zespół Dravet jest chorobą rzadką, występującą z częstością nie większą, niż u 5 na 10 000 osób w ogólnej populacji krajów Unii Europejskiej.

W ocenie opłacalności styrypentolu (STP) jako terapii dodanej (*add-on*) do klobazamu i walproinianu w przypadku oporności na terapię dwulekową, za komparator przyjęto kontynuację **walproinianu (VPA) i klobazamu (CLB)** (z placebo w badaniach z zaślepieniem) – uwzględniając ograniczenia w dostępności do optymalnego leczenia w polskich warunkach oraz możliwość przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej na podstawie badań RCT – lub dołączenie kolejnego leku: **topiramatu (TPM) lub lewetyracetamu (LEV)**, gdyż są to technologie wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, w opinii ekspertów stanowiące istniejącą praktykę kliniczną oraz są dostępne i refundowane dla polskich chorych. W oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów uzyskane na drodze badania ankietowego oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównania:

- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB;
- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM;
- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej styrypentolu (stosowanego w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem; schemat VPA + CLB + STP) w porównaniu z przyjętymi komparatorami uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w

Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011) oraz Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012). Zgodnie z wymogami określonymi w ww. Rozporządzeniu dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2010), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Z ograniczonych danych klinicznych (m.in. *Genton 2011, Takayama 2014*) wynika, że chorzy z zespołem Dravet przeżywają nawet kilkadziesiąt lat (wysoka śmiertelność występuje głównie w wieku dziecięcym i zmniejsza się w wieku dorosłym), dlatego górne ograniczenie wiekowe w modelu przyjęto na poziomie 100 lat.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie *TreeAge Pro 2015*, w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- cykl inicjujący – pierwszy cykl modelu obejmujący początkową fazę leczenia, po której następuje ocena odpowiedzi na leczenie i przejście chorych do właściwych stanów zdrowotnych;
- brak kontroli napadów (NAC) – stan, w którym znajdują się chorzy, którzy nie uzyskują odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe, tj. leczenie nie zmniejsza częstości napadów toniczno-klonicznych, lub zmniejsza ich częstość w niewystarczającym stopniu ($o < 50\%$);
- częściowa kontrola napadów (NSF) – stan, w którym znajdują się chorzy, którzy uzyskują częściową odpowiedź na zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe, tj. leczenie zmniejsza częstość napadów toniczno-klonicznych o od 50% do $< 100\%$;
- brak napadów (SF) – stan, w którym u chorych nie występują napady toniczno-kloniczne;

- zgon – stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Wyjściowy wiek przyjęto na poziomie minimalnego wieku chorych włączonych do badania *STICLO Francja*, który wyniósł 3 lata, gdyż w chwili obecnej populację docelową stanowią przede wszystkim kilkuletnie dzieci, dla których obecnie nie ma możliwości wydawania zgód na import docelowy styrypentolu.

Ocena skuteczności ocenianych terapii obejmowała dwa elementy:

- parametry skuteczności krótkookresowej, odzwierciedlające początkowy efekt kliniczny terapii obserwowany w badaniach klinicznych. W oparciu o wyniki krótkookresowe, pacjenci w modelu zostają przyporządkowani do jednego ze stanów zdrowotnych zależnych od stopnia kontroli padaczki (SF, NSF, NAC). W badaniu *STICLO* okres obserwacji w ocenie skuteczności styrypentolu wynosił dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia.
- parametry skuteczności długookresowej, odzwierciedlające progresję choroby po poprzedniej ocenie efektu początkowego i reprezentowane w modelu przez rozkład rocznych prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianych interwencji zaczerpnięto z badań włączonych do analizy klinicznej styrypentolu. W szczególności, odsetki odpowiedzi i całkowitego ustąpienia napadów oraz długookresowe ryzyko utraty efektu w ramieniu styrypentolu oszacowano na podstawie wyników rejestracyjnego, badania RCT *STICLO Francja*. Źródłem danych klinicznych dla schematów zawierających topiramate i lewetyracetam były badania jednoramienne.

Z uwagi na ograniczony okres obserwacji w badaniach klinicznych, konieczne było wykonanie modelowania przeżycia całkowitego w horyzoncie życia pacjentów z zespołem Dravet. Dane na temat przeżycia tych chorych w głównym badaniu klinicznym są niewystarczające, by oprzeć na nich długookresową ocenę przeżycia. Z tego względu wykonano przegląd badań klinicznych opisujących ten parametr u chorych z zespołem Dravet, w wyniku któ-

rego zidentyfikowano dane wystarczające do oceny przeżycia chorych w wieku < 18 r. ż. W przypadku chorych dorosłych konieczne było przeprowadzenie dodatkowego przeglądu, obejmującego ocenę tego parametru w szerszej populacji chorych z ciężką, idiopatyczną padaczką oporną na leczenie.

Ze względu na dużą liczebność chorych oraz dokładne dane dotyczące śmiertelności w populacji dzieci z zespołem Dravet w badaniu *Skuzacek 2011*, źródło to wykorzystano w podstawowej analizie, dla przedziału wiekowego 0-18 lat. W ocenie przeżycia chorych dorosłych wykorzystano badanie *Sillanpää 2010*, obejmujące m.in chorych z padaczką idiopatyczną.

Z uwagi na brak pomiaru użyteczności w populacji badania *STICLO Francja*, zestaw użyteczności dla zdefiniowanych w modelu stanów zdrowia określono w oparciu przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia chorych z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt. W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury, nie zidentyfikowano oszacowań użyteczności w populacji ściśle zgodnej z ocenianą. W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności przedstawione w badaniu *Verdian 2008*. Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- stany zdrowotne wyróżnione w badaniu *Verdian 2008* odpowiadają stanom zdrowotnym niniejszego modelu,
- użyteczności z *Verdian 2008* stanowią wartości pośrednie w odniesieniu do alternatywnych źródeł danych odnalezionych w ramach przeglądu,
- badanie *Verdian 2008* stanowi źródło danych dotyczących użyteczności w analizach ekonomicznych farmakoterapii ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt,
- populacja oceniana w badaniu *Verdian 2008* jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej (zespół Lennox-Gastauta).

W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicz-

nych (PPP), a także perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt: koszty leków przeciwpadaczkowych oraz koszty świadczeń nielekowych (hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, pobyt na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym). Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Komunikatu Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.

Cenę zbytu netto produktu Diacomit®, otrzymaną od Wnioskodawcy, przyjęto na poziomie [REDAKTOWANE] (Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 250 mg) oraz [REDAKTOWANE] (Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 500 mg).

Koszty jednostkowe refundowanych substancji czynnych obliczono na podstawie wartości refundacji leków, publikowanych przez NFZ w postaci Komunikatów DGL (NFZ 22/01/2016). Dawkowanie leków w analizie podstawowej zaczerpnięto z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej styrypentolu (AEK Diacomit® 2015).

Koszty świadczeń nielekowych oszacowano na podstawie prac opublikowanych w ramach badania przeprowadzonego w 19 ośrodkach w Polsce w 2006 r. przez Fundację Epileptologii oceniających koszty padaczki w Polsce w ciągu rocznej obserwacji (Majkowska-Zwolińska 2008).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

W analizie uwzględniono zapisy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożyw-*

czych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 2010).

Wyniki – analiza podstawowa

VPA + CLB + STP vs VPA + CLB

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem zamiast wyłącznie VPA + CLB wynosi:

- 111 167 zł z perspektywy płatnika publicznego;
- 110 975 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii styrypentolem wynosi 0,94 QALY. Całkowite koszty są wyższe o 104-105 tys. zł w ramieniu otrzymującym produkt Diacomit®.

VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP) zamiast schematu VPA + CLB + TPM wynosi:

- 139 661 zł z perspektywy płatnika publicznego;
- 139 545 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii styrypentolem wynosi 0,75 QALY. Całkowite koszty są wyższe o 105 tys. zł w ramieniu otrzymującym produkt Diacomit®.

VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP) zamiast schematu VPA + CLB + LEV wynosi:

- 143 396 zł z perspektywy płatnika publicznego;
- 143 188 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii styrypentolem wynosi 0,73 QALY. Całkowite koszty są wyższe o 104 tys. zł (PPP; PPP+P) w ramieniu otrzymującym produkt Diacomit®.

Wyniki – analiza wrażliwości

Niezależnie od komparatora i perspektywy kosztów, w każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, terapia obejmująca styrypentol pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od terapii opcjonalnej. Zmiana wartości współczynnika ICUR była w większości przypadków niewielka i tylko w dwóch wariantach znacząco odstawała od oszacowania podstawowego. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia oraz wyższego początkowego wieku pacjentów. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Diacomit® w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP) w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny: 0,73-0,94 QALY) i bardziej kosztowną strategię (dyskontowany koszt inkrementalny: 104-105 tys. zł) względem terapii skojarzonej z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB) jak również innych schematów trójlekových, z dodaniem topiramatu (VPA + CLB + TPM) lub lewetyracetamu (VPA + CLB + LEV). Koszt dodatkowego QALY dla styrypentolu w porównaniu z VPA + CLB wynosi 111 tys. zł i znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Wartość ICUR dla styrypentolu

w porównaniu ze schematami z topiramatem i lewetyracetamem wynosi ok. 140 tys. zł/QALY i nieznacznie przekracza obowiązujący próg opłacalności. Należy zaznaczyć, że w opinii ekspertów klinicznych styrypentol należy traktować jako terapię ostatniej szansy, tzn. jeżeli ten lek w omawia-

nym schemacie okaże się nieskuteczny, to prawdopodobieństwo skuteczności innych metod leczenia farmakologicznego jest niewielkie, a w warunkach pełnej dostępności styrypentolu, inne terapie trójlekowe byłyby stosowane raczej w charakterze wcześniejszej linii.

Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Populacja docelowa w analizie jest zgodna z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Diacomit® (<i>ChPL Diacomit®</i>). Stanowią ją chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet), u których występują uogólnione napady toniczno-kliniczne odporne na leczenie klobazamem i walproinianem.</p>
Interwencja	<p>Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie styrypentolu (produkt leczniczy Diacomit®) w skojarzeniu z walproinianem (produkty zawierające kwas walproinowy lub jego sole) i klobazamem – schemat VPA + CLB + STP. Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała produktowi Diacomit® status leku sierocznego, gdyż zespół Dravet jest chorobą rzadką, występującą z częstością nie większą niż u 5 na 10 000 osób w ogólnej populacji krajów Unii Europejskiej.</p> <p>Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę, podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem. Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni; ➤ dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni; ➤ dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego. <p>Dawkowanie walproinianu i klobazamu przyjęto na poziomie badania <i>STICLO Francja</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ walproinian w dawce maksymalnej 30 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 10 mg/kg/dzień w przypadku utraty łaknienia); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wyniosła 18,3 (95% CI: 14,6; 22,0) mg/kg/dzień; ➤ klobazam w dawce maksymalnej 0,5 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 25% w przypadku senności lub nadpobudliwości); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wyniosła 0,38 (95% CI: 0,33; 0,43) mg/kg/dzień.
Komparatory	<p>W oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów uzyskane na drodze badania ankietowego oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ VPA + CLB + STP vs VPA + CLB; ➤ VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM; ➤ VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.
Punkty końcowe	<p>Kluczowym punktem końcowym związanym ze skutecznością kliniczną, wykorzystanym w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, była odpowiedź na zastosowane leczenie, w szczególności odsetek chorych, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki. Drugim istotnym punktem końcowym było przeżycie całkowite chorych z zespołem Dravet, którego wartość zależała od tego, czy chory znajduje się w stanie z, czy bez napadów padaczkowych. W oparciu o wyniki analizy przeżycia modelowano długookresowy przebieg choroby, co umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie technologii medycznych (<i>AOTMiT 2010</i>).</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</p>	<p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej styrypentolu (stosowanego w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem; schemat VPA + CLB + STP) w porównaniu z przyjętymi komparatorami uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years, QALY</i>). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w <i>Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011)</i> oraz <i>Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012)</i>. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. <i>Rozporządzeniu</i> dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.</p>
<p>Perspektywa analizy</p>	<p>Zgodnie z <i>Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach</i>, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP); ➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), <p>uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p>Horizont czasowy</p>	<p>Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Z ograniczonych danych klinicznych (m.in. <i>Genton 2011, Takayama 2014</i>) wynika, że chorzy z zespołem Dravet przeżywają nawet kilkadziesiąt lat (wysoka śmiertelność występuje głównie w wieku dziecięcym i zmniejsza się w wieku dorosłym), dlatego górne ograniczenie wiekowe w modelu przyjęto na poziomie 100 lat. W analizie wrażliwości przyjęto dodatkowo horyzont czasowy odpowiadający maksymalnemu wiekowi chorych wynoszącemu 75 lat, w oparciu o badanie <i>Catarino 2011</i>, w którym najstarszy pacjent z zespołem Dravet zmarł w wieku 74 lat. W celu weryfikacji wpływu tego parametru na wyniki analizy, uwzględniono także wariant z 5- i 10-letnim horyzontem czasowym, odpowiadający najdłuższej obserwacji w badaniach klinicznych ze styrypentolem (<i>Thanh 2002</i>) oraz okresowi, w którym u większości chorych nie dochodzi jeszcze do stabilizacji choroby i ewentualne korzyści kliniczne ze stosowania styrypentolu są największe.</p>
<p>Dyskontowanie</p>	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p>
<p>Struktura modelu</p>	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie TreeAge Pro 2015 (Build-Id: 15.2.1.0-v20150831), w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ cykl inicjujący – pierwszy cykl modelu obejmujący początkową fazę leczenia, po której następuje ocena odpowiedzi na leczenie i przejście chorych do właściwych stanów zdrowotnych; ➤ brak kontroli napadów (NAC) – stan, w którym znajdują się chorzy, którzy nie uzyskują odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe, tj. leczenie nie zmniejsza częstości napadów toniczno-klonicznych, lub zmniejsza ich częstość w niewystarczającym stopniu ($0 < 50\%$); ➤ częściowa kontrola napadów (NSF) – stan, w którym znajdują się chorzy, którzy uzyskują częściową odpowiedź na zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe, tj. leczenie zmniejsza częstość napadów toniczno-klonicznych o od 50% do $< 100\%$; ➤ brak napadów (SF) – stan, w którym u chorych nie występują napady toniczno-kloniczne; ➤ zgon – stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta. <p>Ponieważ rozpatrywane interwencje stanowią <i>de facto</i> 3 linię leczenia, model zakłada, że po ich zastosowaniu, u chorych, którzy uzyskali odpowiedź, może wystąpić już tylko pogorszenie stanu klinicznego, a nie jest możliwe ponowne uzyskanie poprawy. Innymi słowy, oce-</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Ocena skuteczności klinicznej</p>	<p>niane terapie są ostatnimi opcjami, które mogą wygenerować klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w populacji docelowej, i dalsze linie leczenia nie powodują już zmniejszenia nasilenia objawów zespołu Dravet.</p> <p>Analiza miała charakter deterministyczny. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok (poza cyklem inicjującym o długości 2 miesiące)). Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby i tempo progresji, przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.</p> <p>Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego, wyróżniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ parametry skuteczności krótkookresowej, odzwierciedlające początkowy efekt kliniczny terapii obserwowany w badaniach klinicznych. W oparciu o wyniki krótkookresowe, pacjenci w modelu zostają przyporządkowani do jednego ze stanów zdrowotnych zależnych od stopnia kontroli padaczki (SF, NSF, NAC). ➤ parametry skuteczności długookresowej, odzwierciedlające progresję choroby po uprzedniej ocenie efektu początkowego i reprezentowane w modelu przez rozkład rocznych prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi. <p>Podstawowym źródłem skuteczności styrypentolu (VPA + CLB + STP) oraz terapii dwulekowej (VPA + CLB) było randomizowane badanie <i>STICLO Francja</i> – faza zaślepienia w ocenie skuteczności krótkookresowej oraz faza dodatkowa w ocenie długoterminowego utrzymywania efektu.</p> <p>Parametry skuteczności topiramatu i lewetyracetamu zaczerpnięto z jednoramiennych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Topiramatu: <i>Coppola 2002</i> i <i>Nieto-Barrera 2000</i> (skuteczność krótkookresowa); <i>Grosso 2005</i> (skuteczność długookresowa) ➤ Lewetyracetam: <i>Striano 2007</i> (skuteczność krótkookresowa); ze względu na brak wyników długookresowych, tempo długoterminowej progresji przyjęto na poziomie topiramatu
<p>Modelowanie przeżycia</p>	<p>Z uwagi na ograniczony okres obserwacji w badaniach klinicznych, konieczne było wykonanie modelowania przeżycia całkowitego w horyzoncie życia pacjentów z zespołem Dravet. Dane na temat przeżycia tych chorych w głównym badaniu klinicznym są niewystarczające, by oprzeć na nich długookresową ocenę przeżycia. Z tego względu wykonano przegląd badań klinicznych opisujących ten parametr u chorych z zespołem Dravet, w wyniku którego zidentyfikowano dane wystarczające do oceny przeżycia chorych w wieku < 18 r. ż. W przypadku chorych dorosłych konieczne było przeprowadzenie dodatkowego przeglądu, obejmującego ocenę tego parametru w szerszej populacji chorych z ciężką, idiopatyczną padaczką, oporną na leczenie.</p> <p>Ze względu na dużą liczbę chorych oraz dokładne dane dotyczące śmiertelności w populacji dzieci z zespołem Dravet w badaniu <i>Skluzacek 2011</i>, źródło to wykorzystano w podstawowej analizie, dla przedziału wiekowego 0-18 lat. Zidentyfikowano także jedno badanie obejmujące 245 osób z padaczką, obserwowanych od wczesnego wieku dziecięcego przez 40 lat (<i>Sillanpää 2010</i>), którego wyniki przyjęto w ocenie przeżycia chorych dorosłych.</p>
<p>Ocena kosztów i zużytych zasobów</p>	<p>W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt: koszty leków przeciwpadaczkowych oraz koszty świadczeń nielekowych (hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, pobyt na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym). Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Komunikatu Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.</p> <p>Cenę zbytu netto produktu Diacomit®, otrzymaną od Wnioskodawcy, przyjęto na poziomie [] (Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 250 mg) oraz [] (Diacomit® 60 kapsułek/saszetek × 500 mg).</p> <p>Koszty jednostkowe refundowanych substancji czynnych obliczono na podstawie wartości refundacji leków, publikowanych przez NFZ w postaci Komunikatów DGL (NFZ 22/01/2016). Dawkowanie leków w analizie podstawowej zaczerpnięto z badań klinicznych</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Ocena użyteczności</p>	<p>włączonych do analizy klinicznej styrypentolu (<i>AEK Diacomit® 2015</i>).</p> <p>Koszty świadczeń nielekowych oszacowano na podstawie prac opublikowanych w ramach badania przeprowadzonego w 19 ośrodkach w Polsce w 2006 r. przez Fundację Epileptologii oceniających koszty padaczki w Polsce w ciągu rocznej obserwacji (<i>Majkowska-Zwolińska 2008</i>).</p> <p>Z uwagi na brak pomiaru użyteczności w populacji badania <i>STICLO Francja</i>, zestaw użyteczności dla zdefiniowanych w modelu stanów zdrowia określono w oparciu o wykonany przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt. W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowotnych zaczerpnięto z badania <i>Verdian 2008</i>. Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ stany zdrowotne wyróżnione w badaniu w największym stopniu odpowiadają stanom zdrowotnym niniejszego modelu, ➤ użyteczności z <i>Verdian 2008</i> stanowią wartości pośrednie w odniesieniu do alternatywnych źródeł danych odnalezionych w ramach przeglądu, ➤ badanie <i>Verdian 2008</i> stanowi źródło danych dotyczących użyteczności w innych analizach ekonomicznych farmakoterapii ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt, ➤ należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano oszacowań użyteczności w populacji ściśle zgodnej z ocenianą (zespół Dravet); populacja oceniana w badaniu <i>Verdian 2008</i> jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej (zespół Lennox-Gastaut).

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych strypentolu (produkt leczniczy Diacomit®), stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet).

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

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

1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Diacomit® 2015*) zgodnie ze schematem PICO:

- populacja docelowa (P),
- wnioskowana interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Diacomit® ze środków publicznych.

1.2.1. Populacja

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Diacomit® (*ChPL Diacomit® 2014*). Stanowią ją chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, Zespół Dravet), u których występują uogólnione napady toniczno-kliniczne odporne na leczenie klobazamem i walproinianem.

1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie strypentolu (produkt leczniczy Diacomit®) w skojarzeniu z walproinianem (produkty zawierające kwas walproinowy lub jego sole) i klobazamem – schemat VPA + CLB + STP. Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała produktowi Diacomit® **status leku sie-**

rocego, gdyż zespół Dravet jest chorobą rzadką, występującą z częstością nie większą niż u 5 na 10 000 osób w ogólnej populacji krajów Unii Europejskiej.

Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę, podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem. Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni;
- dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni;
- dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego.

Dawkowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu ostatecznie przyjęto na poziomie badania *STIC-LO Francja*:

- styrypentol w dawce 50 mg/kg/dzień w postaci kapsułek, podawany 2-3 razy dziennie (dopuszczano zwiększanie dawki do 100 mg/kg/dzień); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wynosiła 49,3 (95% CI: 47,4; 51,2) mg/kg/dzień;
- walproinian w dawce maksymalnej 30 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 10 mg/kg/dzień w przypadku utraty łaknienia); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wyniosła 18,3 (95% CI: 14,6; 22,0) mg/kg/dzień;
- klobazam w dawce maksymalnej 0,5 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 25% w przypadku senności lub nadpobudliwości); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wyniosła 0,38 (95% CI: 0,33; 0,43) mg/kg/dzień.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Diacomit® 2015*).

1.2.3. Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rze-

czyrospospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Wytyczne HTA (*AOT-MIT 2010*), definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w zespole Dravet podstawowe leczenie obejmuje zastosowanie walproinianu, a w przypadku nieskuteczności monoterapii skojarzenie tego leku z klobazamem. Oporność na leczenie klobazamem i walproinianem stanowi wskazanie do dołączenia styrypentolu (*Foulon 2011, ILAE 2015, NICE 2015*). Taki przebieg leczenia i zalecenia odnośnie zastosowania styrypentolu są wyraźnie przedstawione w polskich wytycznych (*PTND 2013*). Również polscy eksperci wskazują, że terapia styrypentolem jest najskuteczniejszą technologią medyczną możliwą do zastosowania w zespole Dravet.

W polskich warunkach, ze względu na ograniczenia w dostępności do styrypentolu, pacjenci kontynuują dotychczasowe leczenie walproinianem i klobazamem lub mają dołączone inne, mniej skuteczne leki przeciwpadaczkowe. Należy zaznaczyć, że wytyczne kliniczne, jako jedyne postępowanie w padaczce lekoopornej na walproinian i klobazam, wskazują dołączenie styrypentolu. Niemniej ogólnie, wśród innych leków stosowanych w zespole Dravet wymieniają topiramát (*Foulon 2011, IAP 2009, ILAE 2015, NICE 2015*). Potwierdzają to opinie ankietowanych ekspertów klinicznych, gdzie aktualnie dodanie topiramatu do podstawowego schematu dotyczyło 15-40% chorych. Dodatkowo, kolejnym wymienianym lekiem, dołączanym w przypadku oporności na walproinian i klobazam w polskich warunkach, jest lewetyracetam. Założenia te potwierdzają również aktualne wyniki badań dotyczących udziałów poszczególnych terapii w leczeniu zespołu Dravet w Europie (w tym w Polsce), gdzie przede wszystkim stosuje się głównie pięć leków – walproinian, klobazam, topiramát, styrypentol i lewetyracetam, głównie w skojarzeniu (*Aras 2015*).

Topiramát i lewetyracetam są objęte ryczałtem, odpowiednio w ramach wskazań „padaczka oporna na leczenie/padaczka” lub „padaczka oporna na leczenie” (*MZ 23/12/2015*). Na mocy *Komunikatu Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków przeciwdrgawkowych* leki te mogą być objęte refundacją:

- we wskazaniu „padaczka” na każdym etapie leczenia, każdego rodzaju padaczki,
- we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie” jako lek I lub II rzutu w leczeniu każdego rodzaju padaczki (*MZ-PLA-4610-271(2)/ISU/14*),

co umożliwi ich refundację w leczeniu chorych z zespołem Dravet, zaliczanym do padaczek lekoopornych.

Podsumowując, w analizach mających na celu ocenę styrypentolu jako terapii dodanej (*add-on*) do klobazamu i walproinianu w przypadku oporności na terapię dwulekową, za komparatory należy przyjąć kontynuację **walproinianu i klobazamu (z placebo w badaniach z zaślepieniem)** – uwzględniając ograniczenia w dostępności do optymalnego leczenia w polskich warunkach oraz możliwość przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej na podstawie badań RCT – lub dołączenie kolejnego leku: **topiramatu lub lewetyracetamu**, gdyż są to technologie wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, w opinii ekspertów stanowiące istniejącą praktykę kliniczną oraz są dostępne i refundowane dla polskich chorych. Dodatkowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Diacomit® 2015*).

W oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów uzyskane na drodze badania ankietowego oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównania:

- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB;
- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM;
- VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.

1.2.4. Punkty końcowe

Kluczowym punktem końcowym związanym ze skutecznością kliniczną, wykorzystanym w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, była odpowiedź na zastosowane leczenie, w tym odsetek chorych, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki. Drugim istotnym punktem końcowym było przeżycie całkowite chorych z zespołem Dravet, którego wartość zależała od tego, czy chory znajduje się w stanie z, czy bez napadów padaczkowych. W oparciu o wyniki analizy przeżycia modelowano długookresowy przebieg choroby, co umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2010*).

1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Diacomit® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Diacomit® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych (MZ 23/12/2015). Produkt ten jest natomiast dostępny w Polsce na drodze importu docelowego i stosowany w praktyce klinicznej.

Propozycja Wnioskodawcy zakłada:

- umieszczenie produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”;
- wydawanie leku świadczeniobiorcom w zakresie wskazania refundacyjnego: „w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet), z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem”, za odpłatnością ryczałtową (Art. 14, ust. 1, pkt. 2a) Ustawy refundacyjnej z 12 maja 2012 r.);

Uzasadnienie: zespół Dravet jest chorobą przewlekłą i leczenie strypentolem, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, jest stosowane dłużej, niż 30 dni, natomiast miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ustalonego na 2016 r. na poziomie 1 850 zł brutto (*RRM 2015*), tj. 92,50 zł;

- umieszczenie leku Diacomit® w ramach nowej grupy limitowej – „Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – strypentol.”

1.2.5.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

1.3. Metodyka i założenia analizy

1.3.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Diacomit® wykonano *de novo* w oparciu o dane efektywności klinicznej pochodzące z badań włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego (AEK Diacomit® 2015). W obliczeniach wykorzystano strukturę i niektóre założenia modelu farmakoekonomicznego, pierwotnie skonstruowanego na zlecenie firmy Biocodex przez firmę PeriPharm Inc. na potrzeby oceny opłacalności styrypentolu w Kanadzie (PeriPharm 2013). Model ten oraz uzyskane w nim wyniki zostały także opisane i zweryfikowane przez kanadyjską Agencję CADTH (CADTH 2015), która na tej podstawie wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania styrypentolu ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu (CADTH 2014). W modelu tym, we wnioskowanym wskazaniu, porównywano zastosowanie styrypentolu (Diacomit®) w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem zamiast terapii 2-lekowej walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB). Zasadnicza modyfikacja modelu kanadyjskiego, w celu adaptacji do warunków polskich, dotyczyła oceny przeżycia chorych z zespołem Dravet, i wynikała z konieczności przyjęcia dożywnotniego horyzontu czasowego (model kanadyjski uwzględniał jedynie horyzont 5-letni). Modyfikacja ta pociągała za sobą także modyfikację oceny skuteczności porównywanych terapii. Zgodnie z polską praktyką kliniczną, uwzględniono także więcej komparatorów (oprócz terapii 2-lekowej VPA + CLB, także terapie 3-lekowe – z udziałem topiramatu lub lewetyracetamu), niż w modelu kanadyjskim.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W analizie uwzględniono zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 2010).

1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej styrypentolu (stosowanego w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem; schemat VPA + CLB + STP) w porównaniu z przyjętymi komparatorami uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years*, QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011)* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012)*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 125 955 zł ($3 \times 41\,985$ zł; *GUS 30/10/2015*).

1.3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach*, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2010*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic mię-

dzy wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Z ograniczonych danych klinicznych (m.in. *Genton 2011*, *Takayama 2014*) wynika, że chorzy z zespołem Dravet przeżywają nawet kilkadziesiąt lat (wysoka śmiertelność występuje głównie w wieku dziecięcym i zmniejsza się w wieku dorosłym), dlatego górne ograniczenie wiekowe w modelu przyjęto na poziomie 100 lat. W analizie wrażliwości przyjęto dodatkowo horyzont czasowy odpowiadający maksymalnemu wiekowi chorych wynoszącemu 75 lat, w oparciu o badanie *Catarino 2011*, w którym najstarszy pacjent z zespołem Dravet zmarł w wieku 74 lat. W celu weryfikacji wpływu tego parametru na wyniki analizy, uwzględniono także wariant z 5- i 10-letnim horyzontem czasowym, odpowiadający najdłuższej obserwacji w badaniach klinicznych ze styrypentolem (*Thanh 2002*) oraz okresowi w którym u większości chorych nie dochodzi jeszcze do stabilizacji choroby i ewentualne korzyści kliniczne ze stosowania styrypentolu są największe.

1.3.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dyskontowanie w modelu uwzględniano po pierwszym roku w skali rocznej (tj. roczną stopę dyskontową naliczano na koniec danego roku).

1.3.6. Model ekonomiczny

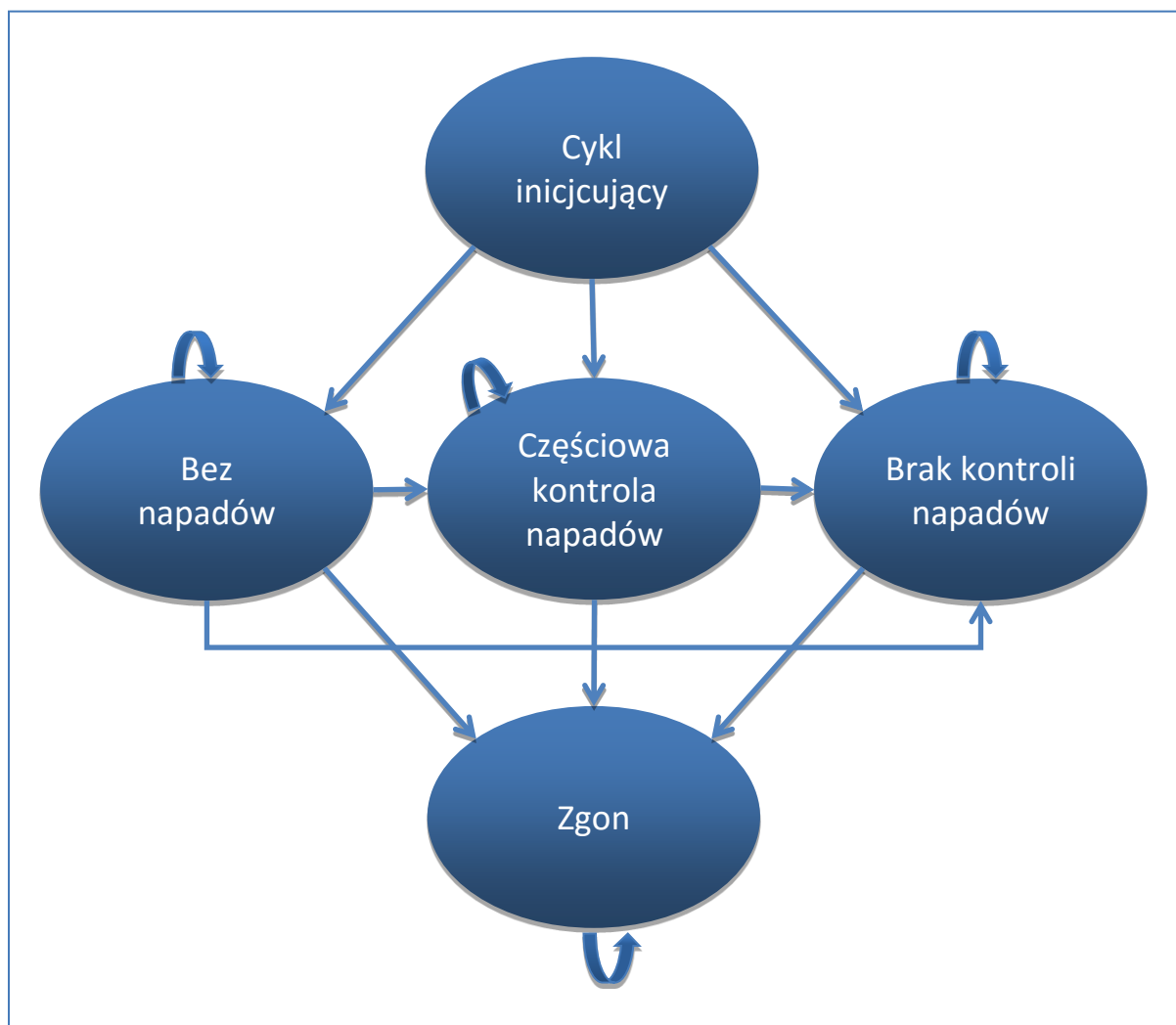
Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z zespołem Dravet, z zastosowaniem porównywanych schematów (VPA + CLB + STP oraz komparatory) określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników zdrowotnych poza okres obserwacji badań klinicznych, stanowiących źródła danych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie *TreeAge Pro 2015* (Build-Id: 15.2.1.0-v20150831), w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- cykl inicjujący – pierwszy cykl modelu obejmujący początkową fazę leczenia, po której następuje ocena odpowiedzi na leczenie i przejście chorych do właściwych stanów zdrowotnych;
- brak kontroli napadów (NAC) – stan, w którym znajdują się chorzy, którzy nie uzyskują odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe, tj. leczenie nie zmniejsza częstości napadów toniczno-klonicznych, lub zmniejsza ich częstość w niewystarczającym stopniu ($o < 50\%$);
- częściowa kontrola napadów (NSF) – stan, w którym znajdują się chorzy, którzy uzyskują częściową odpowiedź na zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe, tj. leczenie zmniejsza częstość napadów toniczno-klonicznych o od 50% do $< 100\%$;
- brak napadów (SF) – stan, w którym u chorych nie występują napady toniczno-kloniczne;
- zgon – stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Uproszczony schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Wykres 1. Schemat modelu progresywnego przebiegu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt.

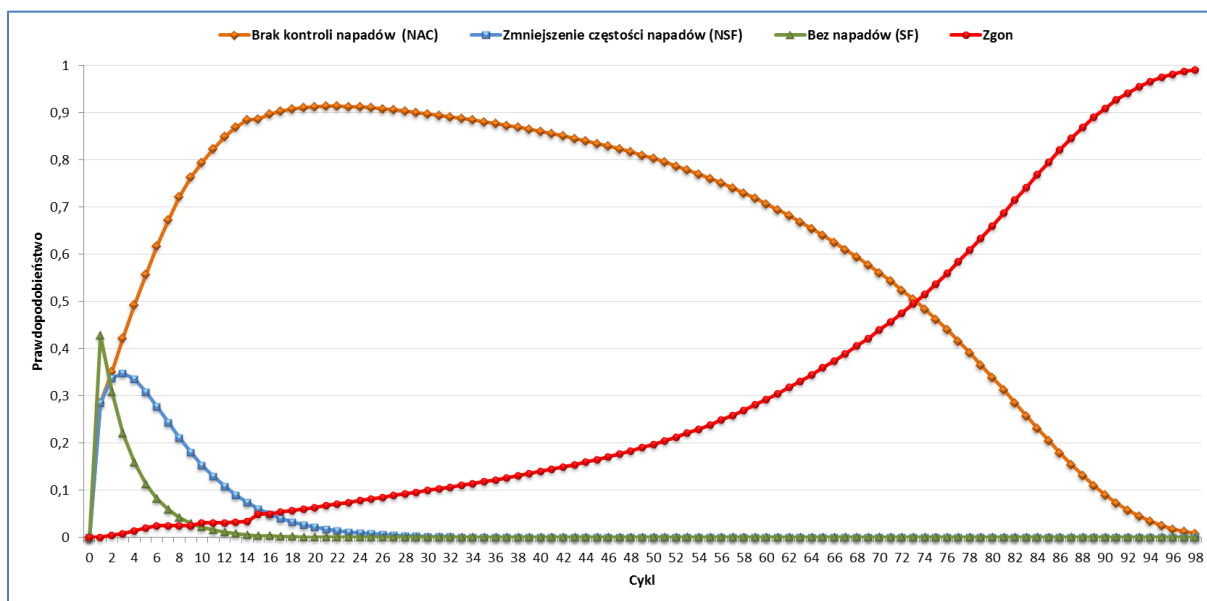


Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres z brakiem kontroli napadów toniczno-klonicznych podczas terapii 2-lekowej VPA + CLB. Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (VPA + CLB + STP lub komparator), po którym następuje ocena odpowiedzi na leczenie, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego – stąd długość pierwszego cyklu przyjęto jako równą 2 miesiące (*STICLO Francja*). W każdym kolejnym cyklu chorzy mogą znaleźć się w stanie NAC, NSF, SF lub zgon – ze względu na długość horyzontu czasowego, przyjęto długość kolejnych cykli wynoszącą 1 rok. Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Poszczególne parametry modelu mogły być stałe lub zmienne w czasie, jak również zależne (np. koszty terapii, parametry skuteczności klinicznej) lub niezależne (np. użyteczności stanów zdrowia) od stosowanej interwencji.

Ponieważ rozpatrywane interwencje stanowią dopiero trzecią linię leczenia, model zakłada, że po ich zastosowaniu, u chorych, którzy uzyskali odpowiedź, może wystąpić już tylko pogorszenie stanu klinicznego, a nie jest możliwe ponowne uzyskanie poprawy. Innymi słowy, oceniane terapie są ostatnimi opcjami, które mogą wygenerować klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w populacji docelowej, i dalsze linie leczenia nie powodują już zmniejszenia nasilenia objawów zespołu Dravet. Jest to założenie konserwatywne, gdyż nie można zupełnie wykluczyć, że u chorych, którzy nie odpowiedzieli, albo utracili uzyskaną odpowiedź na styrypentol, zastosowanie innej kombinacji leków nie spowodowałoby przynajmniej krótkotrwałej poprawy u części leczonych. Przy takim podejściu, w scenariuszu ze styrypentolem istniałaby dodatkowa linia leczenia, niedostępna w ramieniu bez styrypentolu. Zatem wielkość generowanego przez styrypentol dodatkowego efektu klinicznego powinna być większa, niż wynikająca np. z różnicy skuteczności terapii opartej na styrypentolu i terapii z topiramatem.

Rozkład modelowanej kohorty pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych określano w kolejnych cyklach w oparciu o założenia dotyczące odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz przeżywalności chorych z zespołem Dravet, tj. odsetek kohorty przebywający w danym stanie modelu wynika z odsetka chorych z początkowym poziomem odpowiedzi, utraty odpowiedzi w dalszym horyzoncie oraz odpowiedniego ryzyka zgonu w kolejnym, rocznym cyklu modelu.

Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia VPA + CLB + STP.



W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

1.3.7. Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Diacomit® rozpatrywano następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisanych w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne);
- parametry wyznaczające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
 - odpowiedź na leczenie:
 - pełna – brak napadów toniczno-klonicznych (SF);
 - częściowa – zmniejszenie częstości napadów toniczno-klonicznych (NSF) o od 50% do < 100%;
 - prawdopodobieństwo zgonu;
- użyteczności stanów zdrowia:
 - użyteczność w przypadku braku napadów toniczno-klonicznych (SF);
 - użyteczność w przypadku zmniejszenia częstości napadów toniczno-klonicznych (NSF);
 - użyteczność w okresie bez zmniejszenia częstości napadów toniczno-klonicznych (NAC);
- koszty i zużyte zasoby:
 - koszty interwencji (styrypentol, walproinian, klobazam, topiramata, lewetyracetam);

- o pozostałe koszty leczenia i monitorowania choroby (hospitalizacje, pobyty w szpitalnym oddziale ratunkowym, wizyty ambulatoryjne specjalistyczne i POZ), w tym postępowanie w przypadku stanu padaczkowego (*Status Epilepticus*), zmiana terapii i leczenie działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- o koszty dalszego leczenia farmakologicznego (brak odpowiedzi).

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-żyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty

Rozważanym w pierwszej kolejności źródłem danych dotyczących charakterystyki demograficznej modelowanej kohorty było rejestracyjne badanie *STICLO Francja (Chiron 2000)* oraz badanie *STICLO Włochy*, ponieważ badania te są źródłami podstawowych danych dotyczących skuteczności wnioskowanej terapii. Funkcja tych parametrów w modelu jest następująca:

- płeć i wiek – przeprowadzona ocena przeżycia chorych z zespołem Dravet obejmuje m.in. dane GUS, zależne od płci i wieku;
- masa ciała – służy oszacowaniu zużycia leków przeciwpadaczkowych, w tym strypentolu.

Tabela 2. Płeć oraz średni wiek i masa ciała pacjentów z zespołem Dravet (populacja badania *STICLO*).

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

Na podstawie danych z badań *STICLO* obliczono średnie wartości poszczególnych parametrów, ważne liczebnościami chorych w poszczególnych grupach.

Przyjęty średni odsetek chorych płci męskiej, obliczony na podstawie badania *STICLO* był równy 46,9% i był podobny, jak w badaniu *Skluzacek 2011*, gdzie wyniósł 51%.

W badaniu *STICLO Francja* średnia masa ciała chorych w wieku ok. 9 lat wyniosła ok. 31,5 kg.

1.3.8.1. Wyjściowy wiek chorych

Podstawowym parametrem tej kategorii jest wyjściowy wiek chorych z zespołem Dravet, od którego zależy przede wszystkim prawdopodobieństwo zgonu w modelu, szczególnie istotne w okresie przed ukończeniem 18 r. ż.

Wyjściowo rozważano przyjęcie wartości tego parametru na poziomie średniego wieku z głównych badań klinicznych z udziałem styrypentolu (*STICLO Francja, STICLO Włochy*), wynoszącego ok. 9 lat. Taki wiek chorych wynikał z faktu, że włączano do niego chorych z zespołem Dravet w każdym wieku, którzy nie mieli przecież wcześniej dostępu do terapii styrypentolem. Jednakże wydaje się, że w warunkach polskich populację docelową dla styrypentolu należy rozdzielić na 2 grupy.

Pierwszą grupę stanowią chorzy obecnie już leczeni styrypentolem, dostępnym w ramach importu docelowego. Nie uzyskano danych na temat rozkładu wieku w tej grupie, ale można przyjąć, że mogą to być chorzy w każdym wieku, także dorośli. Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia (*MZ 2015*) oraz treścią interpelacji poselskiej do Ministra Zdrowia (*Czaplicka 2014*) od listopada 2013 roku nie udziela się zgody na refundację styrypentolu pacjentom, u których choroba została stwierdzona po tym czasie i stanowią oni drugą rozważaną grupę. Pacjenci, którzy byli w trakcie leczenia korzystają z tej formy finansowania terapii na zasadzie prawa nabytego. Wynika z tego, że brak dostępności styrypentolu dotyczy przede wszystkim nowo diagnozowanych chorych, a więc głównie dzieci w wieku pierwszych kilku lat życia. Jakkolwiek cała populacja zdiagnozowanych chorych z zespołem Dravet uzyska dostęp do produktu Diacomit, gdy znajdzie się on w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (także ci, którzy już otrzymują lek w ramach importu docelowego), w chwili obecnej populację docelową stanowią przede wszystkim kilkuletnie dzieci, u których w obliczu braku możliwości stosowania styrypentolu (koszt leku w przypadku pełnej odpłatności może stanowić barierę w dostępności dla większości pacjentów), obok walproinianu i klobazamu, stosowane są alternatywne terapie (m.in. topiramatu i lewetyracetam), mimo ich suboptymalnej skuteczności.

Zasadność stosowania styrypentolu u jak najmłodszych dzieci wynika z badań klinicznych i została podsumowana w najnowszych wytycznych *International League Against Epilepsy (ILAE) Commission of Pediatrics* z 2015 r. W wytycznych podkreślono, że w przypadku chorych z zespołem Dravet korzystne jest wczesne podjęcie leczenia, a jedynym lekiem wymienianym jako skutecznie zmniejszający ilość napadów jest styrypentol podawany wraz z klobazamem i walproinianem (jakość dowodów wysoka, poziom rekomendacji A). Jednym z argumentów za jak najszybszym uzyskaniem kontroli objawów choroby jest szansa na uniknięcie, lub osłabienie upośledzenia umysłowego, rozwijającego

się u większości chorych z zespołem Dravet (*Dravet 2011, van Dam 2013*). Wynika to przede wszystkim z naturalnego przebiegu choroby, w której nasilenie objawów (m.in. siły i częstotliwości napadów) występuje w okresie do ok. 5 lat (*Dravet 2011*).

Należy zatem oczekiwać, że w warunkach ustabilizowania się rozpowszechnienia i dostępności terapii po początkowym okresie od wprowadzenia refundacji styrypentolu na zasadach ogólnych, a także wraz z postępującą poprawą w diagnozowaniu tego schorzenia, terapia z udziałem tego leku będzie wdrażana głównie u najmłodszych dzieci, które mogą uzyskać największą korzyść kliniczną ze stosowania styrypentolu.

W oparciu o powyższe rozumowanie, wyjściowy wiek przyjęto na poziomie minimalnego wieku chorych włączonych do badania *STICLO Francja*, który wyniósł 3 lata. Za przyjęciem tej wartości (a nie niższej) przemawia fakt, że w rzeczywistości mogą występować opóźnienia w diagnozowaniu dzieci z zespołem Dravet, a jednocześnie musi minąć czas wystarczający do potwierdzenia nieskuteczności wcześniejszych linii leczenia, np. monoterapii VPA lub CLB, i następnie terapii skojarzonej VPA + CLB, dlatego rozpoczęcie leczenia VPA + CLB + STP u młodszych dzieci wydaje się mało prawdopodobne.

W analizie wrażliwości uwzględniono także średni wiek kohorty kwalifikowanej do rozpoczęcia leczenia, równy 9,2 roku (*STICLO Francja*). Należy jednak mieć na uwadze, że jest to założenie dyskusyjne, gdyż wdrażanie terapii styrypentolem u chorych w tym wieku, może co prawda prowadzić do zmniejszenia objawów (napadów), lecz nie pozwoli już na zahamowanie upośledzenia umysłowego, którego efektem będzie konieczność dożywotniej opieki nad pacjentem, czego można by uniknąć odpowiednio wcześniej wdrażając skuteczne leczenie styrypentolem.

1.3.8.2. Masa ciała

Ze względu na sposób dawkowania leków stosowanych w leczeniu chorych z zespołem Dravet istotnym parametrem mającym wpływ na zużycie jest średnia masa ciała. W pierwszej kolejności dane dotyczące charakterystyki demograficznej populacji docelowej poszukiwano w rejestracyjnym badaniu *STICLO Francja*, stanowiącym podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności wnioskowanej interwencji. W badaniu *STICLO Francja* średnia masa ciała chorych w wieku ok. 9 lat wyniosła ok. 31,5 kg, jednakże ponieważ chorzy w analizie są obserwowani w horyzoncie dożywotnim, aby prawidłowo obliczyć zużycie leków przeciwpadaczkowych należy uwzględnić przyrost masy ciała wraz z ich wiekiem.

W danych Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2011*) odnaleziono informacje o średniej masie ciała (podano także mediany oraz 25. i 75. percentyl) jedynie u dzieci w wieku od 0 do 14 lat. Średnia

masa ciała dzieci w wieku 9 lat w populacji ogólnej wynosi 34 kg i jest nieznacznie wyższa, niż średnia z badania *STICLO Francja* (31,5 kg), zatem przyjęto, że masa ciała chorych z zespołem Dravet nie odbiega od masy ciała osób w tym samym wieku z populacji ogólnej w Polsce. W wariancie podstawowym analizy przyjęto zatem wartości średnie podane przez GUS, natomiast zakres zmienności tego parametru, z braku innych danych oszacowano w postaci wartości skrajnych odpowiadających 25. i 75. percentylowi (*GUS 2011*).

Dane odnośnie masy ciała w populacji dorosłych (> 18 lat) zawarto w raporcie przedstawiającym wyniki badania ankietowego na temat wagi i nadwagi Polaków, przeprowadzonego przez firmę Estymator (*Estymator 2006*). Wartości skrajne obliczono na podstawie SD oszacowanego dla przedstawionych danych. Przyjęto taką samą wartość SD dla wszystkich grup wiekowych.

Nie zostały zidentyfikowane dane dotyczące masy ciała w populacji osób w wieku od 15 do 18 lat, w związku z czym średnią masę ciała w tym zakresie wiekowym estymowano poprzez interpolację liniową wartości dla wieku 14 lat (maksymalny wiek w populacji dzieci wg danych GUS) oraz 18 lat (minimalny wiek uwzględniony w raporcie *Estymator 2006*). W poniższej tabeli przedstawiono przyjętą masę ciała w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce.

Tabela 3. Średnia masa ciała w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce (GUS 2011, Estymator 2006).

Wiek	Wartość (min; max)
0 lat	7,4 (6; 9) kg
1 lat	12 (11; 13) kg
2 lat	14,3 (13; 15) kg
3 lat	16,8 (15; 18) kg
4 lat	18,5 (16; 20) kg
5 lat	21 (18; 23) kg
6 lat	24,1 (20; 27) kg
7 lat	26,7 (23; 30) kg
8 lat	30,6 (25; 35) kg
9 lat	34 (29; 39) kg
10 lat	37,1 (31; 41) kg
11 lat	41,1 (35; 46) kg

Wiek	Wartość (min; max)
12 lat	46,5 (40; 50) kg
13 lat	51 (44; 57) kg
14 lat	56 (49; 62) kg
15 lat	58,7 (52,8; 63,8) kg
16 lat	61,4 (56,6; 65,7) kg
17 lat	64 (60,3; 67,5) kg
18-30 lat	66,7 (64,1; 69,3) kg
31-40 lat	72,2 (69,7; 74,7) kg
41-50 lat	74,4 (71,9; 76,9) kg
51-60 lat	74,8 (72,2; 77,4) kg
61+ lat	73,8 (71,5; 76,1) kg

Powyższe wartości masy ciała zostały wprowadzone do modelu w postaci tabelarycznej. Zakres zmienności tego parametru został uwzględniony w analizie wrażliwości.

1.3.9. Parametry skuteczności klinicznej

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego, parametry kliniczne można podzielić na następujące kategorie:

- parametry skuteczności krótkookresowej, odzwierciedlające początkowy efekt kliniczny terapii obserwowany w badaniach klinicznych. W oparciu o wyniki krótkookresowe, pacjenci w modelu zostają przyporządkowani do jednego ze stanów zdrowotnych zależnych od stopnia kontroli padaczki (SF, NSF, NAC). W badaniu *STICLO* okres obserwacji w ocenie skuteczności styrypentolu wynosił dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia.
- parametry skuteczności długookresowej, odzwierciedlające progresję choroby po uprzedniej ocenie efektu początkowego i reprezentowane w modelu przez rozkład rocznych prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi.

Oszacowanie poszczególnych parametrów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.9.1. Skuteczność krótkookresowa

1.3.9.1.1. Styrypentol i placebo

W ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w analizie klinicznej produktu Diacomit®, odnaleziono jedno badanie z randomizacją – *STICLO*, oceniające skuteczność dodania styrypentolu do walproinianu i klobazamu w leczeniu pacjentów z zespołem Dravet, opornym na terapię walproinianem i klobazamem. Badanie *STICLO* przeprowadzono – w dwóch bliźniaczych wariantach – w 15 ośrodkach we Francji (*Chiron 2000*) oraz we Włoszech (brak publikacji pełnotekstowej). Szczegółowy opis metodyki i wyników przedstawiono w analizie klinicznej (*AEK Diacomit® 2015*).

W poniższych tabelach przedstawiono – kolejno dla grup styrypentolu i placebo – liczbę oraz odsetek chorych w badaniu *STICLO*, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz liczbę oraz odsetek chorych, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki. Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 4. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badanie *STICLO* (VPA + CLB + STP).

Badanie	Odpowiedź na leczenie			Chorzy wolni od napadów		
	N	n	Odsetek (%)	N	n	Odsetek (%)
<i>STICLO</i> Francja	21	15	71,4%	21	9	42,9%
<i>STICLO</i> Włochy	12	8	66,7%	12	3	25,0%

Tabela 5. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badanie *STICLO* (VPA + CLB).

Badanie	Odpowiedź na leczenie			Chorzy wolni od napadów		
	N	n	Odsetek (%)	N	n	Odsetek (%)
<i>STICLO</i> Francja	20	1	5,0%	20	0	0%
<i>STICLO</i> Włochy	11	1	9,1%	11	0	0%

Zarówno we francuskim, jak i włoskim wariantcie badania *STICLO* stwierdzono znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej styrypentol, w porównaniu do placebo. Istotnie statystycznie różnice w odsetku chorych, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki, stwierdzono w badaniu *STICLO* Francja.

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki skuteczności z badania głównego - *STICLO* Francja, natomiast w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo badanie włoskie. Wybór bada-

nia jako podstawowego źródła danych zapewnia spójność oszacowania długookresowej skuteczności styrypentolu, oszacowanej na podstawie fazy przedłużonej badania *STICLO Francja*.

1.3.9.1.2. Topiramát

Ze względu na brak badań z randomizacją oceniających skuteczność stosowania topiramatu w rozważanej populacji, parametry skuteczności schematu VPA + CLB + TPM zaczerpnięto z badań bez randomizacji zidentyfikowanych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (*AEK Diacomit® 2015*). W analizie nie uwzględniono badania *Kröll-Seiger 2006*, w którym około 70% pacjentów stosowało styrypentol w skojarzeniu z topiramatem. Zestawienie częstości odpowiedzi na leczenie (w tym całkowitego ustąpienia ataków padaczki) w odnalezionych badaniach zamieszczono w poniższej tabeli. Podobnie jak w badaniu *STICLO*, odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym okres obserwacji dla oceny odpowiedzi różnił się między badaniami.

Tabela 6. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badania z zastosowaniem topiramatu.

Badanie	Odpowiedź na leczenie			Chorzy wolni od napadów		
	N	n	Odsetek (%)	N	n	Odsetek (%)
<i>Coppola 2002</i>	18	10	55,6%	18	3	16,7%
<i>Nieto-Barrera 2000</i>	18	10	55,6%	18	3	16,7%
<i>Grosso 2005</i>	7	5	71,4%	7	1	14,3%
<i>Grosso 2005a</i>	6	2	33,3%	6	0	0,0%
<i>Dressler 2015</i>	20	7	35,0%	20	0	0,0%

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki skuteczności z badań *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000*. Wybór podstawowych źródeł danych jest uzasadniony ograniczeniami pozostałych badań, tj.

- uwzględnieniem szerszej populacji chorych z padaczką oraz niską liczebnością chorych z zespołem Dravet w badaniach *Grosso 2005* (n=7) i *Grosso 2005a* (n=6)
- niejasnymi kryteriami włączenia do badania *Dressler 2015* w szczególności brakiem informacji odnośnie wcześniejszej oporności na leczenie.

Połączone wyniki wszystkich pięciu badań testowano w oddzielnym wariancie analizy wrażliwości (AW).

1.3.9.1.3. Lewetyracetam

Ze względu na brak badań z randomizacją dla lewetyracetamu, parametry skuteczności schematu VPA + CLB + LEV zaczerpnięto z badań bez randomizacji zidentyfikowanych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (AEK Diacomit® 2015). Zestawienie częstości odpowiedzi na leczenie (w tym całkowitego ustąpienia ataków padaczki) w odnalezionych badaniach zamieszczono w poniższej tabeli. Podobnie jak w badaniu *STICLO*, odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym okres obserwacji dla oceny odpowiedzi różnił się między badaniami.

Tabela 7. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badania z zastosowaniem lewetyracetamu.

Badanie	Odpowiedź na leczenie			Chorzy wolni od napadów		
	N	n	Odsetek (%)	N	n	Odsetek (%)
<i>Striano 2007</i>	28	18	64,3%	28	3	10,7%
<i>Chhun 2011</i>	9	1	11,1%	9	0	0,0%
<i>Labate 2006</i>	4	3	75,0%	4	0	0,0%
<i>Dressler 2015</i>	20	6	30,0%	20	0	0,0%

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki skuteczności z badania *Striano 2007*. Wybór podstawowych źródeł danych jest uzasadniony ograniczeniami pozostałych badań, tj.

- uwzględnieniem szerszej populacji chorych z padaczką oraz niską liczebnością chorych z zespołem Dravet w badaniach *Chhun 2011* (n = 11) i *Labate 2006* (n = 4),
- niejasnymi kryteriami włączenia do badania *Dressler 2015* w szczególności brakiem informacji odnośnie wcześniejszej oporności na leczenie.

Połączone wyniki wszystkich czterech badań testowano w oddzielnym wariancie analizy wrażliwości (AW).

1.3.9.1.4. Podsumowanie

Oszacowane – oddzielnie dla każdej interwencji – odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie oraz wolnych od napadów padaczki posłużyły do wyznaczenia rozkładu kohorty modelu do jednego z trzech stanów zdrowotnych zależnych od kontroli objawów padaczki (SF, NSF, NAC; zob. Rozdział 1.3.6) po pierwszym, dwumiesięcznym cyklu modelu. Prawdopodobieństwo przejścia do stanu:

- wolnego od napadów (SF) jest równe odsetkowi pacjentów wolnych od napadów padaczki,

- częściowej kontroli napadów (NSF) obliczono jako różnicę odsetka chorych z odpowiedzią i odsetka chorych wolnych od napadów padaczki,
- braku kontroli napadów (NAC) obliczono jako dopełnienie do jedności odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono rozkłady chorych do stanów zdrowotnych po zakończeniu cyklu inicjującego, przyjęte w analizie podstawowej dla poszczególnych strategii leczenia.

Tabela 8. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach kontroli napadów po 2 miesiącach leczenia (efekt krótkookresowy) – analiza podstawowa.

Ramie leczenia	Odsetek pacjentów [% (n/N)]			Źródło
	SF	NSF	NAC	
VPA + CLB + STP	42,9% (9/21)	28,6% (6/21)	28,6% (6/21)	<i>STICLO Francja</i>
VPA + CLB	0% (0/20)	5,0% (1/20)	95,0% (19/20)	<i>STICLO Francja</i>
VPA + CLB + TPM	16,7% (6/36)	38,9% (14/36)	44,4% (16/36)	<i>Coppola 2002, Nieto-Barrera 2000</i>
VPA + CLB + LEV	10,7% (3/28)	53,6% (15/28)	35,7% (10/28)	<i>Striano 2007</i>

Wyznaczone odsetki posłużyły do wyznaczenia rozkładu kohorty modelu po pierwszym, dwumiesięcznym cyklu modelu. Progresję choroby w horyzoncie długookresowym modelowano w oparciu o macierz przejść między stanami, wyznaczoną na podstawie wyników francuskiego badania *STICLO Francja* w fazie bez zaślepienia. Szczegóły przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Wartości parametrów testowane w poszczególnych wariantach AW zamieszczono w załączniku (Rozdział 3.2.1).

1.3.9.2. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami kontroli napadów – skuteczność długookresowa

Począwszy od drugiego cyklu modelu, tj. po przyporządkowaniu pacjentów do stanów zależnych od kontroli napadów zgodnie z wynikami skuteczności krótkookresowej (zob. Rozdział 1.3.9.1), długoterminową progresję choroby modelowano w oparciu o rozkład rocznych prawdopodobieństw przejścia między stanami, wyznaczony oddzielnie dla strategii z zastosowaniem styrypentolu i topiramatu. Rozkład ten, przedstawiony w postaci macierzy prawdopodobieństw przejścia, wyznaczono numerycznie z wykorzystaniem narzędzi programu Microsoft Excel®. W ramieniu VPA + CLB + STP, macierz miesięcznych prawdopodobieństw przejścia wyznaczono przy następujących warunkach:

- Początkowy rozkład stanów jest zgodny z rozkładem w badaniu *STICLO Francja* po 2 miesiącach leczenia styrypentolem (po ocenie skuteczności krótkookresowej), tj. wynosi odpowiednio 42,9% (SF), 28,6% (NSF) i 28,6% (NAC) – zob. Tabela 9,
- Rozkład stanów po 25 miesiącach jest zgodny z rozkładem pacjentów leczonych styrypentolami w badaniu *STICLO Francja* po zakończeniu (średnio 25-miesięcznej) fazy bez zaślepienia, tj. wynosi odpowiednio 21,6% (SF), 35,1% (NSF) i 43,2% (NAC) – zob. Tabela 9,
- Założono, że choroba ma przebieg postępujący, tj. pacjenci mogą pozostać w aktualnym stanie lub przechodzić do stanu niższej kontroli napadów (bez możliwości regresji stanu klinicznego); technicznie oznacza to, że macierz prawdopodobieństw przejścia między stanami (uszeregowanymi zgodnie z postępem zaawansowania choroby) jest górną macierzą trójkątną. Przyjęto także, że w ciągu jednego miesiąca nie jest możliwe przejście o dwa stopnie zaawansowania choroby (tj. bezpośrednio ze stanu SF do stanu NAC).

Tabela 9. Struktura: wyjściowo (po ocenie skuteczności krótkookresowej) i po zakończeniu fazy bez zaślepienia w badaniu *STICLO Francja*.

Punkt czasowy	Odsetek pacjentów [% (n/N)]		
	SF	NSF	NAC
Stan początkowy (po ocenie efektu krótkookresowego) *	42,9%	28,6%	28,6%
Stan końcowy (25 mies.) **	21,6%	35,1%	43,2%

* N=21 (pacjenci otrzymujący styrypentol w fazie zaślepionej badania *STICLO Francja*) – odpowiednio: 9 (SF), 6 (NSF) i 6 (NAC)

** N=37 (pacjenci otrzymujący styrypentol w fazie wydłużonej badania *STICLO Francja*) – odpowiednio: 8 (SF), 13 (NSF) i 16 (NAC)

Przy zadanym zestawie warunków uzyskano jednoznaczne rozwiązanie układu, tj. wyznaczenie unikalnego rozkładu prawdopodobieństwa przejść spełniającego jednocześnie każdy z powyższych warunków. Macierz miesięcznych przejść przeliczono następnie na okres roczny, a otrzymany rozkład przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + STP).

Przejście ze stanu: ↓	Przejście do stanu:		
	SF	NSF	NAC
SF	0,720071	0,252761	0,027168
NSF	0	0,807190	0,192810
NAC	0	0	1

Roczne prawdopodobieństwo pozostania w stanie wolnym od napadów padaczki wynosi 72,0%, a prawdopodobieństwo progresji do stanów z częściową kontrolą i braku kontroli napadów wynosi odpowiednio 25,3% i 2,7%. Analogicznie, roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu NSF do

stanu braku kontroli napadów oszacowano na 19,3% (Tabela 10). Zgodnie z założeniem progresywnego (postępującego) charakteru choroby, prawdopodobieństwo regresji stanu klinicznego wynosi 0.

Macierz prawdopodobieństw przejścia w ramieniu VPA + CLB + TPM wyznaczono w analogiczny sposób, z wykorzystaniem krótko- i długookresowych wyników badania *Grosso 2005* (odpowiednio w punktach czasowych 9 i 30 miesięcy). Pomimo niewielkiej liczebności chorych z zespołem Dravet ($n = 7$), badanie *Grosso 2005* uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych, gdyż – jako jedyne spośród badań odnalezionych dla topiramatu – obejmowało zarówno krótko- i długookresową ocenę skuteczności. Miesięczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami oszacowano przy następujących warunkach:

- Początkowy rozkład stanów jest zgodny z rozkładem w badaniu *Grosso 2005* po 9 miesiącach leczenia topiramatem (po ocenie skuteczności krótkookresowej), tj. wynosi odpowiednio 14,3% (SF), 57,1% (NSF) i 28,6% (NAC) – zob. Tabela 11,
- Rozkład stanów po 21 miesiącach (licząc od stanu początkowego) jest zgodny z rozkładem w momencie długookresowej oceny skuteczności w badaniu *Grosso 2005* (po 30 miesiącach), tj. wynosi odpowiednio 0,0% (SF), 14,3% (NSF) i 85,7% (NAC) – zob. Tabela 11,
- Analogicznie jak poprzednio założono, że pacjenci mogą jedynie pozostać w aktualnym stanie lub przechodzić do stanu niższej kontroli napadów (bez możliwości regresji stanu klinicznego), oraz w ciągu jednego miesiąca nie jest możliwe przejście o dwa stopnie zaawansowania choroby (tj. bezpośrednio ze stanu SF do stanu NAC).

Tabela 11. Struktura: wyjściowo (po ocenie skuteczności krótkookresowej) i w horyzoncie długookresowym w badaniu Grosso 2005.

Punkt czasowy	Odsetek pacjentów [% (n/N)]		
	SF	NSF	NAC
Stan początkowy (po ocenie efektu krótkookresowego)	14,3%	57,1%	28,6%
Stan końcowy (21 mies. *)	0,0%	14,3%	85,7%

* od oceny efektu krótkookresowego.

Przy zadanym zestawie warunków uzyskano jednoznaczne rozwiązanie układu, tj. wyznaczenie unikalnej macierzy prawdopodobieństwa przejść spełniającej jednocześnie każdy z powyższych warunków. Rozkład rocznego prawdopodobieństwa przejść przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + TPM).

Przejście ze stanu: ↓	Przejście do stanu:		
	SF	NSF	NAC
SF	0	0,426920	0,573080
NSF	0	0,395132	0,604868
NAC	0	0	1

Ze względu na brak wyników długookresowych dla ramienia placebo przyjęto, że tempo długookresowej progresji w grupie VPA + CLB jest identyczne jak w ramieniu VPA + CLB + TPM. Biorąc pod uwagę znikome odsetki odpowiedzi na leczenie placebo, założenie to nie ma jednak istotnego znaczenia dla analizy.

Podobnie, z powodu braku długookresowych wyników skuteczności dla terapii VPA + CLB + LEV przyjęto założenie, że tempo utraty odpowiedzi dla tej strategii jest takie samo, jak w przypadku VPA + CLB + TPM.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalnego i maksymalnego tempa progresji zaawansowania choroby w ramieniu styrypentolu. Skrajne rozkłady rocznych prawdopodobieństw przejścia, wyznaczone analogicznie jak w wariancie podstawowym lecz przy założeniu odpowiednio minimalnego i maksymalnego odsetka chorych wolnych od napadów padaczki po 25 miesiącach (przyjętych na poziomie granic 95% CI dla odsetka), przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2.2).

1.3.10. Modelowanie przeżycia

Dane na temat przeżycia chorych w głównym badaniu klinicznym są ograniczone. W badaniu *STICLO Francja* zanotowano jedynie 2 zgony po 4 miesiącach obserwacji wśród 37 chorych otrzymujących styrypentol w fazie bez zaślepienia. Długoterminowa ocena przeżycia chorych z zespołem Dravet na tej podstawie nie jest możliwa do przeprowadzenia.

Z tego powodu też, w dostarczonym przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznym opracowanym dla warunków kanadyjskich, analizę przeżycia oparto na wynikach postmarketingowego badania DIAVEY dla podgrupy 61 francuskich chorych z zespołem Dravet (dane nie publikowane). W badaniu tym chorzy otrzymywali leczenie styrypentolem przez średnio 28 miesięcy i zanotowano wśród nich 3 zgony, na podstawie czego oszacowano roczne ryzyko zgonu na poziomie 2,11%. Następnie, uwzględniając odsetek chorych bez napadów w badaniu *STICLO Francja* oraz względny hazard zgonu chorych na padaczkę (bez napadów vs z napadami), HR = 0,7 (*NICE 2011*), oszacowane zostało roczne

ryzyko zgonu dla chorych z oraz bez napadów, które wyniosły odpowiednio 2,37%¹ i 1,66%. Te ostatnie 2 wartości przyjęto w modelu kanadyjskim w niezmiennej postaci w całym 5-letnim horyzoncie, co w przypadku tego modelu wydaje się poprawne i wystarczające. Jednakże, w literaturze można odnaleźć spostrzeżenia, iż śmiertelność u chorych z zespołem Dravet zmienia się w czasie – jest niższa u starszych chorych (*Genton 2011*), co wprost wynika z naturalnego przebiegu choroby, charakteryzującego się zmniejszeniem częstości napadów w późniejszym wieku (*Dravet 2011*).

Ponieważ w niniejszej analizie zastosowano dożywotni horyzont czasowy, ocena przeżycia z modelu kanadyjskiego, wydaje się zbyt uproszczona i jej wykorzystanie może obniżyć wiarygodność analizy. Z tego względu przeprowadzono, opisany w następnym podrozdziale, przegląd opracowań dotyczących śmiertelności w populacji chorych z zespołem Dravet.

1.3.10.1. Przegląd wskaźników śmiertelności w zespole Dravet

W celu uzyskania wiarygodnych danych wejściowych do modelu dotyczących śmiertelności wykonano szybki przegląd literatury (z ang. *rapid review*), ukierunkowany na ustalenie zakresu dostępnych w literaturze wskaźników śmiertelności chorych z rozpoznaniem zespołu Dravet. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach *Medline* (przez *PubMed*), *Embase* (przez *Embase® Elsevier*) i *Cochrane Library* oraz uzupełniono przeszukiwaniem list referencyjnych adekwatnych publikacji. Ponadto prawdopodobieństw zgonu poszukiwano w opublikowanych analizach ekonomicznych, zidentyfikowanych w wyniku odrębnego, systematycznego wyszukiwania (Rozdział 1.4). W przeglądzie uwzględniono badania opublikowane nie wcześniej niż w 1990 roku, oparte na obserwacji co najmniej 15 pacjentów. Odnaleziono 13 badań pierwotnych oraz 2 analizy ekonomiczne, zawierające poszukiwane dane.

Zidentyfikowane badania pierwotne w większości miały charakter retrospektywnych serii przypadków. Raportowane odsetki zgonów kształtują się szerokim zakresem, od 3-4% (*Takayama 2014*, *Brunklaus 2013*, *Skluzacek 2011*) do 14-20% (*Genton 2011*, *Akiyama 2010*, *Dravet 2005*, *Dravet 2002*, *Oguni 2001*, *Dravet 1992b*). Należy mieć na uwadze istotne różnice pomiędzy badanymi populacjami chorych, uwzględnionymi w poszczególnych badaniach, jak również różnice metodologiczne, które wpływają na ocenę śmiertelności. Różnice mogą wynikać m.in. z wieku analizowanych chorych – np. do badania *Takayama 2014* włączono pacjentów, którzy pozostawali w obserwacji przez co najmniej 10 lat i dożyli co najmniej 19. roku życia, a w badaniu *Akiyama 2010* obserwację prowadzono od wieku dziecięcego do osiągnięcia dorosłości. W pracach *Brunklaus 2013* i *Brunklaus 2012* uwzględniono wyłącznie pacjentów z potwierdzoną mutacją SCN1A. Ponadto w badaniach typu serii przypadków

¹ $(21/33) \times 2,37\% + (12/33) \times 0,7 \times 2,37\% = 2,11\%$

okres obserwacji był z reguły inny dla każdego pacjenta (brano pod uwagę całą historię zawartą w karcie chorego), co również utrudnia porównywanie poszczególnych wartości.

Tabela 13. Śmiertelność pacjentów z rozpoznaniem SMEI w badaniach pierwotnych.

Źródło	Metodyka	Region/kraj	Populacja	N†	Śmiertelność, n (%)	Wiek w momencie zgonu
<i>Takayama 2014</i>	Seria przypadków, obserwacja ≥ 10 lat; mediana okresu obserwacji: 24 (11-34) lata	Japonia	SMEI, typowa lub atypowa – dorośli w momencie ostatniej obserwacji (≥ 19 lat), w obserwacji od ≥ 10 lat; mediana wieku w momencie ostatniej obserwacji: 30 lat (zakres: 19-45)	64	2 (3,125)	19 i 24 lata
<i>Brunklaus 2013</i>	Kohorta	UK	SMEI, potwierdzona mutacja SCN1A – dzieci urodzone w wybranym okresie 5-letnim	207	8 (3,86) ^{††}	bd.
<i>Brunklaus 2012</i>	Kohorta	UK	SMEI, potwierdzona mutacja SCN1A – dzieci (ur. w latach 2003-2007)	88	5 (5,68)	Mediana: 5 lat (zakres: 3 – 5 lat)
<i>Sakauchi 2011a, Sakauchi 2011b</i>	Seria przypadków, kwestionariusz (szpitalne)	Japonia	SMEI, typowa lub atypowa	623	63 (10,11)	Mediana: 6 lat i 8 mies. (zakres: 13 mies. – 24 lata i 11 mies.)
<i>Skluzacek 2011</i>	Seria przypadków, kwestionariusz (rodzice)	Głównie USA, UK, Francja, Australia, Kanada	SMEI, pacjenci zarejestrowani w bazie <i>IDEA League</i> w okresie 2001-06.2010	833	31 (3,72)	Średnia: 4,6 lat Modalna: 2 lata
<i>Genton 2011</i>	Seria przypadków	Francja	SMEI - dorośli, wiek >20 lat, leczeni w latach 1970-1992	24	5 (20,83)	Średnia: 24,8 lat
<i>Akiyama 2010</i>	<i>Follow-up study</i>	Japonia	SMEI, typowa lub graniczna – dzieci, obserwacja do dorosłości (18-43 r.ż.)	37	6 (16,22)	Zakres: 5 lat i 1 mies. – 12 lat i 7 mies.
<i>Caraballo 2006</i>	Seria przypadków, średni okres obserwacji: 10 (3-14) lat	Argentyna	SMEI, pacjenci leczeni w okresie 02.1990-12.2004; średni wiek: 11 lat (zakres: 4-14)	53	3 (5,66)	bd.
<i>Dravet 2005 (za: Catarino 2011)</i>	Seria przypadków	bd.*	SMEI, obserwacja do 20 r.ż.	bd.*	bd.* (≤ 15)	bd.*
<i>Dravet 2002 (za: Caraballo 2006)</i>	Seria przypadków	bd.*	SMEI	39	7 (17,95)	bd.*
<i>Oguni 2001</i>	Seria przypadków, obserwacja ≥ 1 roku**	Japonia	SMEI, typowa lub graniczna - dzieci ≥ 4 r.ż.	84	12 (14,29)	Średnia: 5,4 lat
<i>Dravet 1992a (za: Caraballo 2006)</i>	Seria przypadków	bd.*	SMEI	40	3 (7,50)	bd.*
<i>Dravet 1992b (za: Chiron 2007, Dravet 2011, Genton 2011)</i>	Seria przypadków	bd.*	SMEI – 3-27 lat, średnia: 11 lat	63	10 (15,87)	bd.*

† Podano liczebność populacji, w której szacowano odsetek zgonów;

†† Zgony związane z padaczką;

* Pierwotne źródło (publikacja książkowa) niedostępne dla autorów niniejszej analizy;

** Średni czas obserwacji: 115 mies. Dla typowego SMEI i 108 mies. Dla granicznego SMEI;

‡ Pełny tekst publikacji (w języku japońskim) nie był dostępny dla autorów niniejszej analizy.

W odnalezionych analizach ekonomicznych (Tabela 14), w modelowaniu śmiertelności pacjentów z rozpoznaniem Zespołu Dravet bazowano na wskaźnikach śmiertelności oszacowanych na podstawie wspomnianego badania postmarketingowego DIAVEY, skorygowanych zmniejszeniem ryzyka w sytuacji kontroli napadów padaczkowych (CADTH 2015), bądź przyjęto opartą na literaturze wartość względnego ryzyka zgonu – względem populacji ogólnej (Vocelka 2013).

Tabela 14. Założenia dotyczące śmiertelności chorych na SMEI przyjęte w innych modelach farmakoeconomicznych

Źródło	Metodyka	Populacja	Parametr	Wartość	Dodatkowe założenia / uwagi
CADTH 2015	Model efektywności kosztów stiripentolu w Kanadzie	Chorzy z rozpoznaniem SMEI, u których napady nie są wystarczająco kontrolowane leczeniem skojarzonym klobazamem i walproinianem	Roczna śmiertelność chorych na SMEI leczonych stiripentolem	2,1%	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotnym źródłem danych o śmiertelności było postmarketingowe badanie DIAVEY (dane niepublikowane) - wykorzystano dane z kohorty francuskiej (N=61), średni czas leczenia: 28 mies. Za wytycznymi NICE przyjęto założenie, że roczna śmiertelność była jednakowa w przypadku chorych z niewystarczająco kontrolowanymi napadami (<50% redukcja częstości napadów) jak i chorych, którzy nie byli wolni od napadów (50-99% redukcja częstości napadów)
			Względny hazard (HR) zgonu chorych na padaczkę: bez napadów vs z napadami	0,7	
			Roczna śmiertelność chorych na SMEI bez napadów, leczonych stiripentolem	1,7%	
			Roczna śmiertelność chorych na SMEI z napadami, leczonych stiripentolem	2,4%	
Vocelka (iHETA) 2013	Model efektywności kosztów stiripentolu w Czechach	Chorzy z rozpoznaniem SMEI, u których napady nie są wystarczająco kontrolowane leczeniem skojarzonym klobazamem i walproinianem	Względne ryzyko (RR) zgonu chorego na SMEI względem ryzyka zgonu w populacji ogólnej	7,5	<ul style="list-style-type: none"> Wartość RR przyjęta na podstawie literaturowych danych wskazujących, że ryzyko zgonu chorego na ZD jest od 5 do 10 razy wyższe niż w populacji ogólnej Przeżywalność modelowano do 16 roku życia pacjentów Analizowano również scenariusz ze śmiertelnością w populacji ogólnej

Żadna z odnalezionych publikacji nie zawierała wystarczających danych do przeprowadzenia pełnej oceny przeżycia u chorych z zespołem Dravet. W szczególności, nie udało się odnaleźć wiarygodnych źródeł oceniających przeżycie dorosłych pacjentów, co być może wynika m.in. z faktu, że jest to choroba rzadka i przeprowadzenie prospektywnego, długookresowego badania na licznej populacji byłoby trudne.

Badanie *Skuzacek 2011* ma pewne metodologiczne ograniczenia (dane zbierane drogą internetową od rodziców dzieci z zespołem Dravet), jednakże zebrano w nim dane o ponad 800 pacjentach, dla

których zaprezentowano zależne od wieku, skumulowane ryzyko zgonu z różnych przyczyn – SUDEP, *Status epilepticus* oraz z jakiegokolwiek przyczyny (tabela poniżej).

Tabela 15. Skumulowane ryzyko zgonu pacjentów z rozpoznaniem SMEI w badaniu Skluzacek 2011.

Wiek	SUDEP			Status epilepticus			Wszystkie przyczyny		
	Liczba zgonów	Zgony łącznie	Ryzyko zgonu	Liczba zgonów	Zgony łącznie	Ryzyko zgonu	Liczba zgonów	Zgony łącznie	Ryzyko zgonu
0 (< 1 roku)	0	0	0,0%	1	1	0,1%	1	1	0,1%
1 lat	3	3	0,4%	1	2	0,2%	4	5	0,6%
2 lat	6	9	1,1%	1	3	0,4%	7	12	1,5%
3 lat	2	11	1,4%	0	3	0,4%	3	15	1,9%
4 lat	4	15	2,0%	0	3	0,4%	4	19	2,5%
5 lat	1	16	2,2%	1	4	0,5%	2	21	2,8%
6 lat	1	17	2,4%	2	6	0,9%	3	24	3,4%
7 lat	1	18	2,6%	1	7	1,2%	3	27	4,1%
8 lat	1	19	2,9%	1	8	1,5%	2	29	4,6%
9 lat	0	19	2,9%	0	8	1,5%	0	29	4,6%
10 lat	0	19	2,9%	0	8	1,5%	0	29	4,6%
11 lat	0	19	2,9%	0	8	1,5%	0	29	4,6%
12 lat	0	19	2,9%	1	9	2,2%	1	30	5,3%
13 lat	0	19	2,9%	0	9	2,2%	0	30	5,3%
14 lat	0	19	2,9%	0	9	2,2%	0	30	5,3%
15 lat	0	19	2,9%	0	9	2,2%	0	30	5,3%
16 lat	0	19	2,9%	0	9	2,2%	0	30	5,3%
17 lat	0	19	2,9%	1	10	3,9%	1	31	7,0%
18 lat	-	-	2,9%	-	-	3,9%	-	-	7,0%

Zatem, ze względu na dużą liczbę chorych oraz dokładne dane dotyczące śmiertelności w populacji z zespołem Dravet w badaniu *Skluzacek 2011*, źródło to wykorzystano w podstawowej analizie, dla przedziału wiekowego 0-18 lat. Natomiast aby oszacować przeżycie w przypadku chorych w wieku powyżej 18 lat, z powodu braku wiarygodnych źródeł danych ściśle dla populacji z zespołem Dravet, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie publikacji oceniających ten parametr w szerszej populacji chorych z padaczkami w bazie PubMed. Poszukiwano badań na populacji chorych dorosłych,

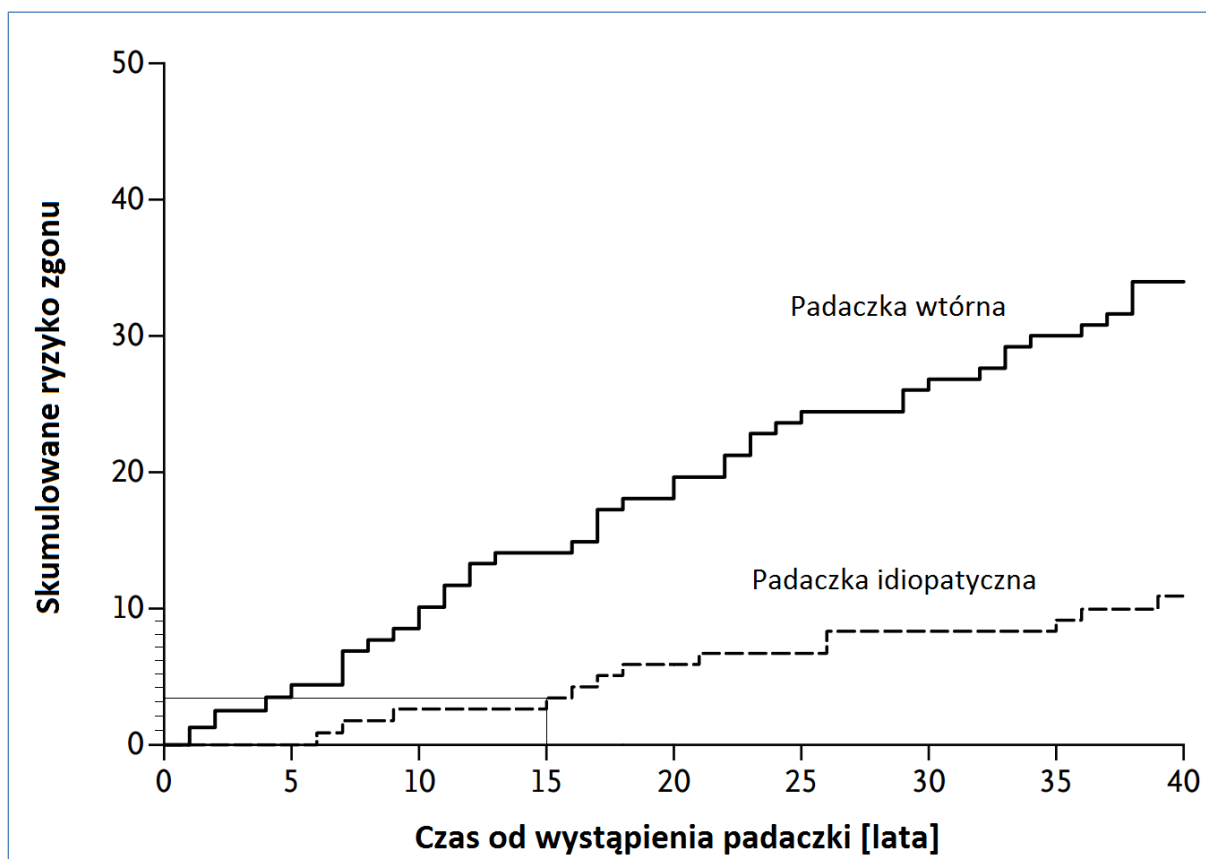
ale z padaczką idiopatyczną, diagnozowaną w okresie dziecięcym (*childhood-onset epilepsy*), z ciężkim przebiegiem (*drug resistant epilepsy*), itp.

Należy zauważyć, że próba przeniesienia danych dot. przeżycia z innych populacji, na populację docelową wiąże się z ograniczeniem wynikającym z faktu, iż zespół Dravet jest bardzo ciężką odmianą padaczki, ze znaczną częstością napadów (blisko 20 napadów w miesiącu w badaniu *STICLO Francja, Chiron 2000*). Ponieważ śmiertelność w padaczce zależy w dużej mierze od częstości napadów, wydaje się, że wykorzystanie danych z innej populacji może zaniżyć śmiertelność w tej grupie. *Berg 2004* podaje, że młody wiek wystąpienia objawów jest związany z podwyższonym ryzykiem nagłej i niespodziewanej śmierci u osoby dotkniętej padaczką w populacji chorych dorosłych. Zaś *Laxer 2014* wskazuje oporność na leczenie jak czynnik warunkujący wyższą śmiertelność w analogicznie wyróżnionej grupie. Z drugiej jednak strony, jak wspomniano wcześniej, w zespole Dravet wraz z wiekiem dochodzi do pewnej stabilizacji występowania napadów, zatem można oczekiwać, że analogicznie obniża się ryzyko zgonu.

W wyniku wykonanego przeglądu zidentyfikowano kilka publikacji (*Nilsson 1997, Olafsson 1998, Loiseau 1999, Shackleton 1999, Lindsten 2000, Berg 2004, Chin 2011, Neligan 2011, Nevalainen 2012, Callaghan 2014, Granbichler 2015*), które jednak nie zostały wykorzystane w wariancie podstawowym analizy, gdyż nie spełniały przyjętych kryteriów populacji, lub prezentowały wyniki w sposób uniemożliwiający ich wykorzystanie.

Zidentyfikowano natomiast jedno fińskie badanie obejmujące 245 osób z padaczką, obserwowanych od wczesnego wieku dziecięcego przez 40 lat (*Sillanpää 2010*). W badaniu wyróżniono grupę 122 dzieci z padaczką idiopatyczną (łącznie dzieci z padaczką o prawdopodobnym podłożu genetycznym oraz dzieci z padaczką kryptogenną, tj. o cechach padaczki wtórnej, ale której przyczyny nie udało się określić), bardziej odpowiadająca chorym z zespołem Dravet, a także 123 pacjentów z padaczką wtórną (wywołaną znanym czynnikiem, np. będącą wynikiem urazu, poważnych zaburzeń neurologicznych, itp.). W grupie z padaczką idiopatyczną, w okresie obserwacji w badaniu zanotowano 15 zgonów, z czego 60% miało bezpośredni związek z chorobą (m.in. SUDEP). W publikacji zaprezentowano także skumulowaną śmiertelność obu grup chorych.

Wykres 3. Skumulowane ryzyko zgonu w badaniu Sillanpää 2010.



Skumulowane ryzyko zgonu w badaniu *Sillanpää 2010*, dla wieku 18 lat odpowiada obserwacji ok. 15 lat (mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła 2 lub 3 lata, w zależności od wyróżnionej grupy badanych). Jego wartość była więc 2-krotnie niższa (3-4%), niż w badaniu *Skuzacek 2011* (7%), jednakże szybko rosła w kolejnych latach, by później wyhamować w dalszym okresie obserwacji. Widoczny jest też brak wczesnych zgonów u najmłodszych dzieci, tym czasem w badaniu *Skuzacek 2011* był to okres największej śmiertelności. Mimo tych rozbieżności, z powodu braku lepszych danych, przyjęto, że dane z publikacji *Sillanpää 2010*, w odniesieniu do populacji dorosłych, w wystarczającym stopniu obrazują śmiertelność w rozważanej populacji.

Obliczony w badaniu *Sillanpää 2010* hazard zgonu dla chorych z padaczką idiopatyczną wyniósł 3,2 na 1 000 osobo-lat i uwzględnia oprócz zgonów bezpośrednio związanych z padaczką, także zgonów z innych przyczyn. Ponieważ badanie to jest najbardziej wiarygodnym z odnalezionych źródeł (ze względu na zgodność populacji – padaczka idiopatyczna zdiagnozowana we wczesnym wieku), zostało wykorzystane w analizie podstawowej. W tym celu, podany hazard zgonu przeliczono na stałe w czasie prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn padaczkowych:

$$p_{\text{zgon_pad}} = 1 - e^{(-3,2/1000)},$$

które dodano do zależnych od wieku rocznych prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej:

$$p_{\text{zgon}} = 1 - (1 - p_{\text{zgon_GUS}}) \times (1 - p_{\text{zgon_pad}}).$$

Ponieważ hazard zgonu z badania *Sillanpää 2010* może być zaniżony w stosunku do rzeczywistej populacji z zespołem Dravet, zdecydowano nie wprowadzać korekty uwzględniającej tylko zgonu bezpośrednio związane z padaczką.

Ponieważ odnalezione dane na temat śmiertelności wśród pacjentów z zespołem Dravet są ograniczone, w analizie wrażliwości wykonano kilka alternatywnych wariantów obliczeniowych, uwzględniających inne założenia i dane wejściowe.

W ocenie przeżycia u dzieci z zespołem Dravet, w analizie wrażliwości uwzględniono wartość standaryzowanego wskaźnika umieralności pochodzącą z prospektywnego badania *Berg 2004*, w którym obserwowano kohortę 613 dzieci z padaczką. Ogólna wartość SMR dla mediany okresu obserwacji 7,9 lat, wyniosła 7,54 (95% CI: 4,38; 12,99). Wykorzystana wartość SMR dotyczy wszystkich typów padaczek, jednakże została przyjęta w analizie w takiej formie, gdyż oczekiwana śmiertelność u dzieci z zespołem Dravet jest wyraźnie wyższa, niż generalnie w grupie dzieci z padaczką idiopatyczną.

W analizie wrażliwości, w ocenie przeżycia chorych dorosłych przyjęto wartości hazardu zgonu z badania *Sillanpää 2010*, wynoszące 2,9/1000 (podgrupa z padaczką o podłożu genetycznym) oraz 3,5/1000 (padaczka o nieustalonej przyczynie). Alternatywnie, w jednym z wariantów przyjęto także obliczony w badaniu SMR = 6,4 (95% CI: 5,9; 7,0) dla całej populacji badanych (wszystkie typy padaczki), odpowiadający śmiertelności pośredniej między padaczkami idiopatycznymi, a padaczką wtórną. Wartość SMR wykorzystano do skorygowania rocznych prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji ogólnej (tylko dorosłych, lub też w całym okresie obserwacji kohorty w analizie).

W innym odnalezionym badaniu (*Callaghan 2014*) opisującym populację chorych dorosłych z padaczką lekooporną, dla podgrupy z nieustaloną przyczyną choroby (średni wiek 39 lat), oszacowany SMR wyniósł 1,7 (95% CI: 0,8; 2,8). Nie podano informacji o średnim wieku w momencie diagnozy, ale można przyjąć, że był on wyższy, niż w przypadku zespołu Dravet. Z drugiej jednak strony, analiza statystyczna wykazała, że parametr ten nie był czynnikiem predykcyjnym (HR dla wyróżnionych grup wiekowych, w żadnym wypadku nie uzyskał istotności statystycznej). Z tego względu, wartość SMR z badania *Callaghan 2014*, również wykorzystano w analizie wrażliwości (dla przedziału wiekowego > 18 r. ż.).

Badanie kohortowe *Chin 2011* pokazuje, że populacja osób dorosłych dotkniętych padaczką mającą swój początek przed 16 rokiem życia charakteryzuje się podwyższonym standaryzowanym współczynnikiem śmiertelności, SMR = 3,1 (95% CI: 1,1; 6,1) w porównaniu z populacją ogólną. Analiza szczegółowych wyników badania wskazuje, że spośród 10 przypadków zgonów 8 stanowili pacjenci o początku padaczki przed 5 rokiem życia. Cała populacja badania zawierała 21 osób, w przypadku których diagnoza została postawiona przed 2 rokiem życia. W grupie tej śmiertelność wyniosła 14%. Autorzy nie wykazują związku między wiekiem początku padaczki w dzieciństwie a zwiększonym ryzykiem śmiertelności w wieku dorosłym. Jednocześnie potwierdzając gorsze długoterminowe rokowanie w przypadku padaczki wtórnej w porównaniu z idiopatyczną.

Dodatkowym wariantem oceny przeżycia u dzieci z zespołem Dravet było zastosowanie dopasowanej do danych z badania *Skuzacek 2011* krzywej Weibulla i modelowanie przeżycia w okresie do 18 roku życia zgodnie z jej przebiegiem, a dalej zgodnie z hazardem zgonu z badania *Sillanpää 2010*. Krzywą dopasowano metodą opartą na zależności liniowej między $\ln(t)$ i $\ln(-\ln(S(t)))$, gdzie: t – punkt czasowy, $S(t)$ - skumulowana funkcja przeżycia w tym punkcie czasowym. W tym celu na drodze regresji liniowej obliczono parametry prostej: $y = mx + k$, której współczynniki m i k posłużyły następnie do obliczenia wartości parametrów krzywej Weibulla: $\lambda = e^{(-k/m)}$ oraz $\kappa = m$. Dopasowanie krzywej wykonano w oparciu o okres najwyższej śmiertelności w badaniu *Skuzacek 2011*, tj. do wieku 8 lat. Uzyskane wartości parametrów krzywej Weibulla wyniosły: $\lambda = 206,77$ oraz $\kappa = 0,93888$.

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów stanowiących podstawę oceny przeżycia w populacji chorych z zespołem Dravet.

Tabela 16. Wartości parametrów wykorzystanych w analizie przeżycia chorych z zespołem Dravet.

Wariant	Dzieci			Dorośli		
	Parametr	Wartość	Źródło	Parametr	Wartość	Źródło
Podstawowy	Prawd. zgonu	(Tabela 15)	<i>Skuzacek 2011</i>	Hazard zgonu	3,2/1000	<i>Sillanpää 2010</i>
Analiza wrażliwości (1)	Prawd. zgonu	(Tabela 15)	<i>Skuzacek 2011</i>	Hazard zgonu	2,9/1000	<i>Sillanpää 2010</i>
Analiza wrażliwości (2)	Prawd. zgonu	(Tabela 15)	<i>Skuzacek 2011</i>	Hazard zgonu	3,5/1000	<i>Sillanpää 2010</i>
Analiza wrażliwości (3)	Prawd. zgonu	(Tabela 15)	<i>Skuzacek 2011</i>	SMR	1,7	<i>Callaghan 2014</i>
Analiza wrażliwości (4)	Prawd. zgonu	(Tabela 15)	<i>Skuzacek 2011</i>	SMR	3,1	<i>Chin 2011</i>
Analiza wrażliwości (5)	SMR	6,4	<i>Sillanpää 2010</i>	SMR	6,4	<i>Sillanpää 2010</i>
Analiza wrażliwości (6)	SMR	7,54	<i>Berg 2004</i>	Hazard zgonu	3,2/1000	<i>Sillanpää 2010</i>
Analiza wrażliwości (7)	Prawd. zgonu	2,37%	<i>PeriPharm 2013</i>	Prawd. zgonu	2,37%	<i>PeriPharm 2013</i>
Analiza wrażliwości (8)	Prawd. zgonu	2,37%	<i>PeriPharm 2013</i>	Hazard zgonu	3,2/1000	<i>Sillanpää 2010</i>

Wariant	Dzieci			Dorośli		
	Parametr	Wartość	Źródło	Parametr	Wartość	Źródło
Analiza wrażliwości (9)	Prawd. zgonu	Model Weibulla: $\lambda = 206,77$; $\kappa = 0,93888$;	<i>Skluzacek 2011</i>	Hazard zgonu	3,2/1000	<i>Sillanpää 2010</i>

W odnalezionych badaniach nie zamieszczono informacji na temat przeżycia, w zależności od liczby napadów występujących u chorego, a należy oczekiwać, że ryzyko zgonu w grupie chorych bez napadów będzie mniejsze, niż u chorych, u których nadal występują napady padaczkowe. Jedynym wyjątkiem jest model kanadyjski, gdzie zróżnicowano śmiertelność chorych w zależności od obecności napadów.

Oszacowane wyżej prawdopodobieństwa przeżycia chorych z zespołem Dravet można interpretować, jako odnoszące się do populacji chorych, u których napady padaczkowe występują. Jest to jednak założenie konserwatywne, ponieważ w opisanych badaniach najprawdopodobniej włączano chorych zarówno z napadami, jak i bez napadów, zatem uzyskane wyniki śmiertelności mogą być zaniżone w porównaniu do wyłącznie grupy chorych z napadami padaczkowymi, i tym samym, efekt modelowania efektów zdrowotnych zawyżony u tych chorych.

Aby zróżnicować ryzyko zgonu w zależności od obecności napadów, w analizie wykorzystano metodę zastosowaną w modelu kanadyjskim (*PeriPharm 2013*), tj. przyjęto za opracowaniem NICE (*NICE 2011*), że hazard względny zgonu w populacji chorych bez napadów względem chorych z napadami wynosi 0,7.

W modelu zakładano ponadto, że ryzyko zgonu w każdym cyklu będzie nie mniejsze niż w populacji ogólnej dla danego wieku. Roczne prawdopodobieństwo zgonu obliczano zatem jako maksimum z oszacowanego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z zespołem Dravet i prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej dla danego wieku. Korekta ta nie miała jednak istotnego wpływu na wyniki analizy.

Ze względu na brak odnotowanych zgonów w okresie początkowej 2-miesięcznej fazy badania *STICLO Francja*, analogicznie przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym, inicjującym cyklu modelu.

1.3.10.2. Przeżycie w populacji ogólnej

W celu uwzględnienia odnalezionych wartości wskaźników SMR konieczne było oparcie się na danych o śmiertelności w populacji ogólnej.

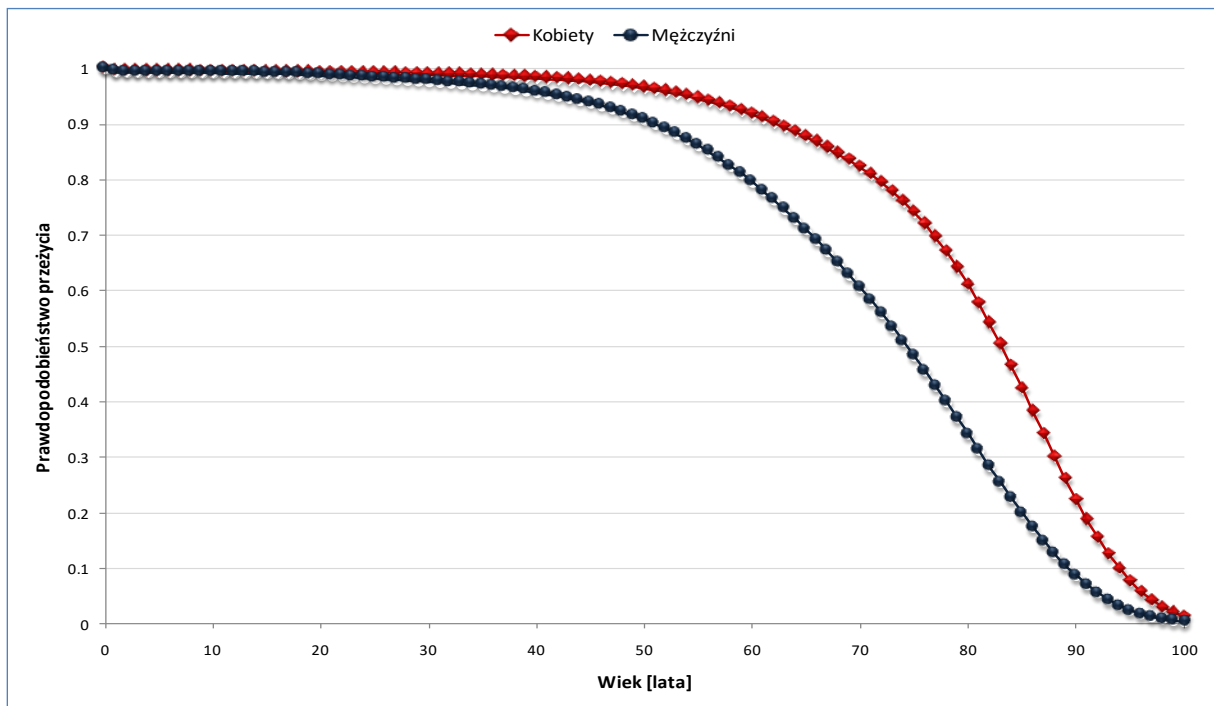
Tabela 17. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS dla 2014 roku.

Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)
0	0,00456	0,00396	34	0,00150	0,00044	68	0,02915	0,01310
1	0,00028	0,00028	35	0,00162	0,00050	69	0,03116	0,01412
2	0,00019	0,00020	36	0,00177	0,00055	70	0,03334	0,01526
3	0,00013	0,00014	37	0,00193	0,00062	71	0,03575	0,01656
4	0,00011	0,00011	38	0,00212	0,00068	72	0,03843	0,01808
5	0,00010	0,00009	39	0,00234	0,00076	73	0,04141	0,01988
6	0,00010	0,00009	40	0,00258	0,00085	74	0,04475	0,02203
7	0,00010	0,00008	41	0,00284	0,00095	75	0,04847	0,02459
8	0,00010	0,00008	42	0,00312	0,00106	76	0,05262	0,02762
9	0,00009	0,00008	43	0,00343	0,00118	77	0,05723	0,03117
10	0,00009	0,00009	44	0,00377	0,00133	78	0,06230	0,03528
11	0,00009	0,00010	45	0,00414	0,00149	79	0,06787	0,04000
12	0,00010	0,00012	46	0,00456	0,00168	80	0,07393	0,04533
13	0,00012	0,00013	47	0,00502	0,00189	81	0,08050	0,05129
14	0,00017	0,00015	48	0,00554	0,00213	82	0,08758	0,05790
15	0,00026	0,00018	49	0,00612	0,00238	83	0,09518	0,06518
16	0,00039	0,00021	50	0,00677	0,00266	84	0,10331	0,07313
17	0,00055	0,00023	51	0,00747	0,00296	85	0,11199	0,08177
18	0,00073	0,00025	52	0,00825	0,00328	86	0,12126	0,09114
19	0,00086	0,00026	53	0,00908	0,00363	87	0,13112	0,10126
20	0,00095	0,00026	54	0,00997	0,00400	88	0,14163	0,11218
21	0,00098	0,00025	55	0,01093	0,00439	89	0,15286	0,12394
22	0,00099	0,00025	56	0,01195	0,00482	90	0,16475	0,13653
23	0,00098	0,00024	57	0,01302	0,00528	91	0,17754	0,15011
24	0,00098	0,00025	58	0,01416	0,00578	92	0,19108	0,16461
25	0,00098	0,00025	59	0,01536	0,00632	93	0,20536	0,18003
26	0,00100	0,00026	60	0,01663	0,00690	94	0,22039	0,19639
27	0,00103	0,00026	61	0,01796	0,00752	95	0,23617	0,21367

Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)
28	0,00108	0,00027	62	0,01935	0,00820	96	0,25269	0,23187
29	0,00114	0,00028	63	0,02081	0,00891	97	0,26994	0,25096
30	0,00118	0,00030	64	0,02232	0,00966	98	0,28790	0,27093
31	0,00125	0,00033	65	0,02390	0,01046	99	0,30655	0,29174
32	0,00132	0,00036	66	0,02555	0,01129	100	0,32586	0,31334
33	0,00140	0,00040	67	0,02729	0,01217			

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego dla obu płci w polskiej populacji ogólnej (GUS 2015b).

Wykres 4. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.



Prawdopodobieństwo zgonu wśród chorych z zespołem Dravet obliczono poprzez skorygowanie podstawowej śmiertelności w populacji ogólnej o standaryzowany współczynnik umieralności (z ang. *standardized mortality ratio*, SMR), wyrażający względne ryzyko (hazard) zgonu w populacji chorych z populacji ocenianej w stosunku do populacji ogólnej. Wskaźnik SMR stanowi iloraz dwóch ryzyk (hazardów) a nie prawdopodobieństw zgonu, zatem roczne prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w populacji docelowej można obliczyć poprzez przekształcenie prawdopodobieństw w populacji ogólnej na hazardy zgonu, wymnożenie tych hazardów przez SMR, oraz powrotną trans-

formację „nowych” hazardów w ocenianej populacji docelowej na prawdopodobieństwa. Przekształcenia pomiędzy prawdopodobieństwem i hazardem dokonano przy użyciu standardowych formuł:

$$\text{hazard} = -\ln(1 - \text{prob}) / t$$

oraz

$$\text{prob} = 1 - \exp(-\text{hazard} \cdot t),$$

gdzie t jest jednostką czasu (w tym przypadku 1 rok).

Dla ujednoczenia danych wprowadzanych do modelu (TreeAge Pro 2015), dla każdego z rozważanych wariantów obliczono zestaw wartości zależnego od wieku, skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu (patrz: Rozdział 3.1).

1.3.11. Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Diacomit® (strypentol), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu była uzależniona od przebywania chorego w danym stanie zdrowotnym, związanym z obecnością napadów.

1.3.11.1. Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w trzech bazach informacji medycznych:

- Pubmed;
- Embase;
- Cochrane Library.

Z powodu negatywnego wyniku wyszukiwania ukierunkowanego na identyfikację użyteczności stanów zdrowia we wnioskowanym wskazaniu, tj. w zespole Dravet (wyszukiwanie 1: brak publikacji spełniających kryteria wyszukiwania) przeprowadzono poszerzony przegląd użyteczności stanów zdrowia w innych ciężkich zespołach padaczkowych (tzw. padaczki katastroficzne), encefalopatiach padaczkowych oraz padaczkach lekoopornych (wyszukiwanie 2). Ponadto, biorąc pod uwagę możli-

wość wykorzystania w modelach ekonomicznych wag użyteczności wyznaczonych dla jeszcze szerszej populacji, niż zdefiniowana w wyszukiwaniu 1 i 2 (np. z ciężkimi schorzeniami innymi niż padaczka) odrębnie wykonano przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w analizach ekonomicznych styrypentolu w zespole Dravet (na podstawie wyników wyszukiwania systematycznego analiz ekonomicznych – Rozdział 1.4).

1.3.11.1.1. Wyszukiwanie 1

Pierwszego wyszukiwania w wyżej wymienionych bazach informacji medycznych dokonano w dniu 11 grudnia 2015 roku. Poszukiwano publikacji opisujących badania pierwotne lub analizy ekonomiczne, w których podano indeksy użyteczności stanów zdrowia występujących w przebiegu zespołu Dravet.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach bibliograficznych Pubmed i Embase zawierała słowa kluczowe określające docelową jednostkę chorobową/stan kliniczny oraz hasła odnoszące się do metod pomiaru użyteczności. Bazę *CRD Registry* przeszukano przy pomocy słów kluczowych odnoszących się do jednostki chorobowej/stanu klinicznego. Szczegółowo strategię wyszukiwania oraz liczby trafień w poszczególnych bazach zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem Dravet (Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'severe myoclonic epilepsy in infancy'/exp OR dravet:de,ab,ti OR dravet\$:de,ab,ti OR dravets:de,ab,ti OR smei:de,ab,ti OR 'severe myoclonic epilepsy of infancy':de,ab,ti OR 'severe myoclonic epilepsy in infancy':de,ab,ti OR 'epilepsy with polymorphic seizures':de,ab,ti OR 'polymorphic epilepsy in infancy':de,ab,ti OR pmei:de,ab,ti OR 'infantile severe myoclonic epilepsy':de,ab,ti	1561
2	'sf 6d' OR 'eq 5d' OR 'eq 5d 5l' OR euroqol OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR hui OR 'utility scores' OR 'utility values' OR 'health utilities' OR 'quality adjusted life year' OR 'quality adjusted life years' OR qaly OR qalys	226 727
3	#1 AND #2 AND [Embase]/lim	8

Data przeszukania bazy danych: 11 grudzień 2015 rok

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem Dravet (Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	"Epilepsies, Myoclonic"[Mesh] OR dravet[all] OR dravet's[all] OR dravets[all] OR SMEI[all] OR "severe myoclonic epilepsy of infancy"[all] OR "severe myoclonic epilepsy in infancy"[all] OR "Epilepsy with polymorphic seizures"[all] OR "Polymorphic epilepsy in infancy"[all] OR PMEI[all] OR "Infantile Severe Myoclonic Epilepsy"[all]	4353

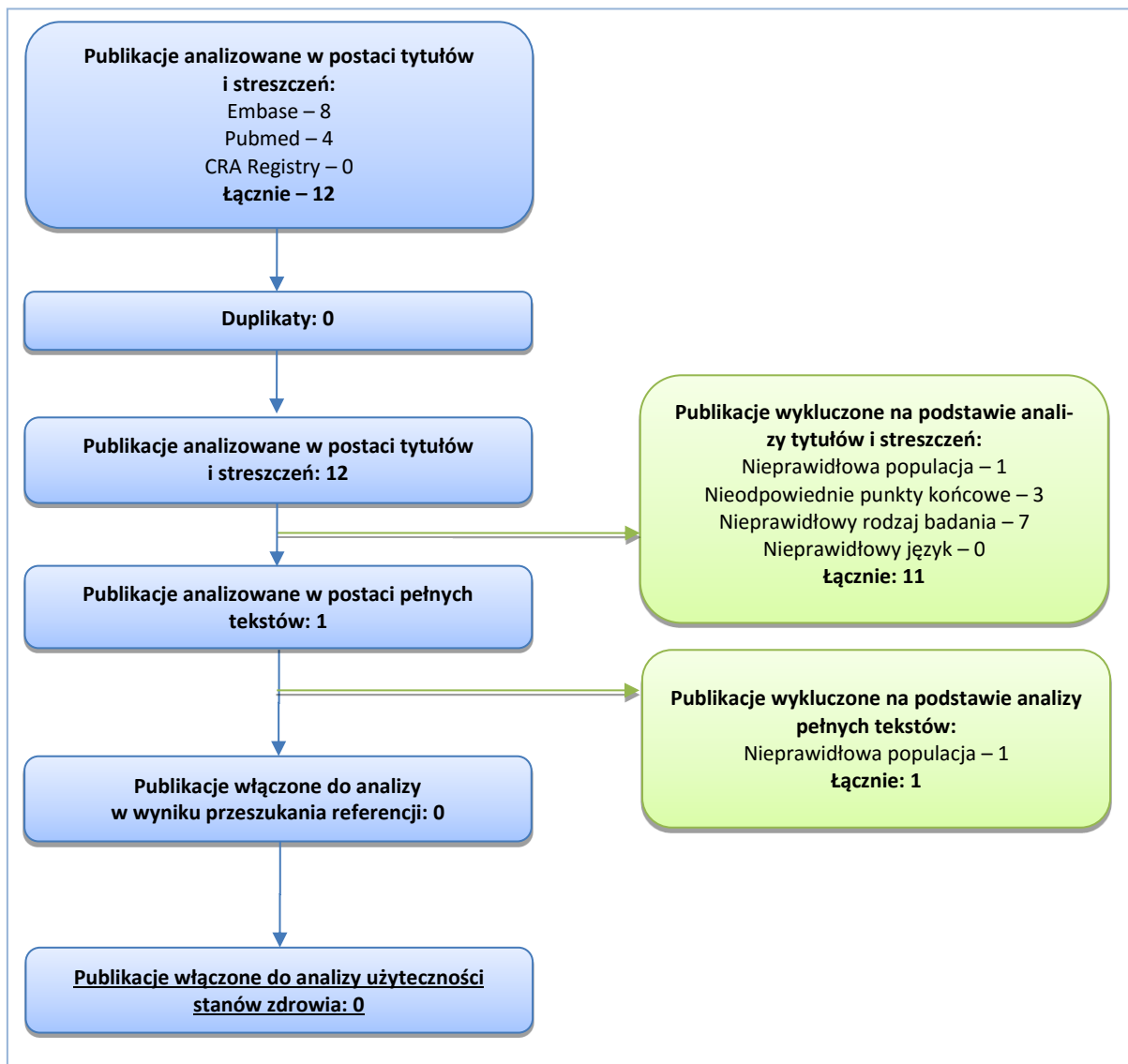
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
2	sf-6d OR eq-5d OR eq-5d-5l OR euroqol OR "time trade off" OR tto OR "standard gamble" OR sg OR hui OR "utility scores" OR "utility values" OR "health utilities" OR "quality adjusted life year" OR "quality adjusted life years" OR qaly OR qalys	54 063
3	#1 AND #2	4
Data przeszukania bazy danych: 11 grudzień 2015 rok		

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem Dravet (CEA Registry).

Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
Dravet	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Dravet's	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Dravets	0 wag użyteczności, 0 publikacji
SMEI	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Severe myoclonic epilepsy of infancy	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Severe myoclonic epilepsy in infancy	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Epilepsy with polymorphic seizures	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Polymorphic epilepsy in infancy	0 wag użyteczności, 0 publikacji
PMEI	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Infantile Severe Myoclonic Epilepsy	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Data przeszukania bazy danych: 11 grudzień 2015 rok	

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 12 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 1 publikację, która nie spełniła zdefiniowanych *a priori* kryteriów włączenia. Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (wyszukiwanie 1).



W wyniku wyszukiwania 1 nie odnaleziono publikacji zawierających użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu opisującym populację chorych z zespołem Dravet.

1.3.11.1.2. Wyszukiwanie 2

Poszerzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznych dokonano w dniu 11 grudnia 2015 r. Poszukiwano publikacji opisujących badania pierwotne lub analizy ekonomiczne, w których podano indeksy użyteczności stanów zdrowia występujących w przebiegu innych ciężkich zespołów padaczkowych (padaczek katastroficznych), encefalopatii padaczkowych oraz padaczek lekoopornych (określanych jako *intractable*, *refractory*, *resistant* bądź *severe*).

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach bibliograficznych Pubmed i Embase zawierała słowa kluczowe określające docelowe jednostki chorobowe/stany kliniczne oraz hasła odnoszące się do

metod pomiaru użyteczności. Bazę *CRD Registry* przeszukano przy pomocy słów kluczowych odnoszących się do jednostki chorobowej/stanu klinicznego. Szczegółowo strategię wyszukiwania oraz liczby trafień w poszczególnych bazach zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkimi padaczkami, encefalopatią padaczkową, padaczkami lekoopornymi (Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(severe:de,ab,ti OR intractable:de,ab,ti OR refractory:de,ab,ti OR 'drug refractory':de,ab,ti OR 'treatment refractory':de,ab,ti OR resistant:de,ab,ti OR 'drug resistant':de,ab,ti OR 'treatment resistant':de,ab,ti OR catastrophic:de,ab,ti OR lgs:de,ab,ti) AND (epilepsy:de,ab,ti OR epilepsies:de,ab,ti)	35 296
2	'epileptic encephalopathy':de,ab,ti OR 'epileptic encephalopathies':de,ab,ti OR 'lennox gastaut':de,ab,ti OR 'lennox syndrome':de,ab,ti	4 703
3	'intractable epilepsy'/exp OR 'drug resistant epilepsy'/exp OR 'lennox gastaut syndrome'/exp	9 253
4	#1 OR #2 OR #3	37 641
5	'sf 6d':de,ab,ti OR 'eq 5d':de,ab,ti OR 'eq 5d 5l':de,ab,ti OR euroqol:de,ab,ti OR 'time trade off':de,ab,ti OR tto:de,ab,ti OR 'standard gamble':de,ab,ti OR sg:de,ab,ti OR hui:de,ab,ti OR 'utility scores':de,ab,ti OR 'utility values':de,ab,ti OR 'health utilities':de,ab,ti OR 'quality adjusted life year':de,ab,ti OR 'quality adjusted life years':de,ab,ti OR qaly:de,ab,ti OR qalys:de,ab,ti	41 166
6	#4 AND #5 AND [Embase]/lim	101
Data przeszukania bazy danych: 11 grudzień 2015 rok		

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkimi padaczkami, encefalopatią padaczkową, padaczkami lekoopornymi (Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(severe [tiab] OR intractable [tiab] OR refractory [tiab] OR drug-refractory [tiab] OR treatment-refractory [tiab] OR resistant [tiab] OR drug-resistant [tiab] OR treatment-resistant [tiab] OR catastrophic [tiab] OR LGS [tiab]) AND (epilepsy [tiab] OR epilepsies [tiab])	17 407
2	"epileptic encephalopathy" [tiab] OR "epileptic encephalopathies" [tiab] OR "Lennox Gastaut"[tiab] OR "Lennox syndrome"[tiab]	2053
3	"Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 1" [Supplementary Concept] OR "Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 2" [Supplementary Concept] OR "Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 3" [Supplementary Concept] OR "Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 4" [Supplementary Concept] OR "Epileptic encephalopathy, Lennox-Gastaut type" [Supplementary Concept] OR "Lennox Gastaut Syndrome"[Mesh] OR "X-linked infantile spasm syndrome" [Supplementary Concept] OR "Pitt-Hopkins syndrome" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxamine 5-Prime-Phosphate Oxidase Deficiency" [Supplementary Concept]	235
4	#1 OR #2 OR #3	18 700
5	sf-6d [tiab] OR eq-5d [tiab] OR eq-5d-5l [tiab] OR euroqol [tiab] OR "time trade off" [tiab] OR tto [tiab] OR "standard gamble" [tiab] OR sg [tiab] OR hui [tiab] OR "utility scores" [tiab] OR "utility values" [tiab] OR "health utilities" [tiab] OR "quality adjusted life year" [tiab] OR "quality adjusted life years" [tiab] OR qaly [tiab] OR qalys [tiab]	22 219
6	#4 AND #5	52

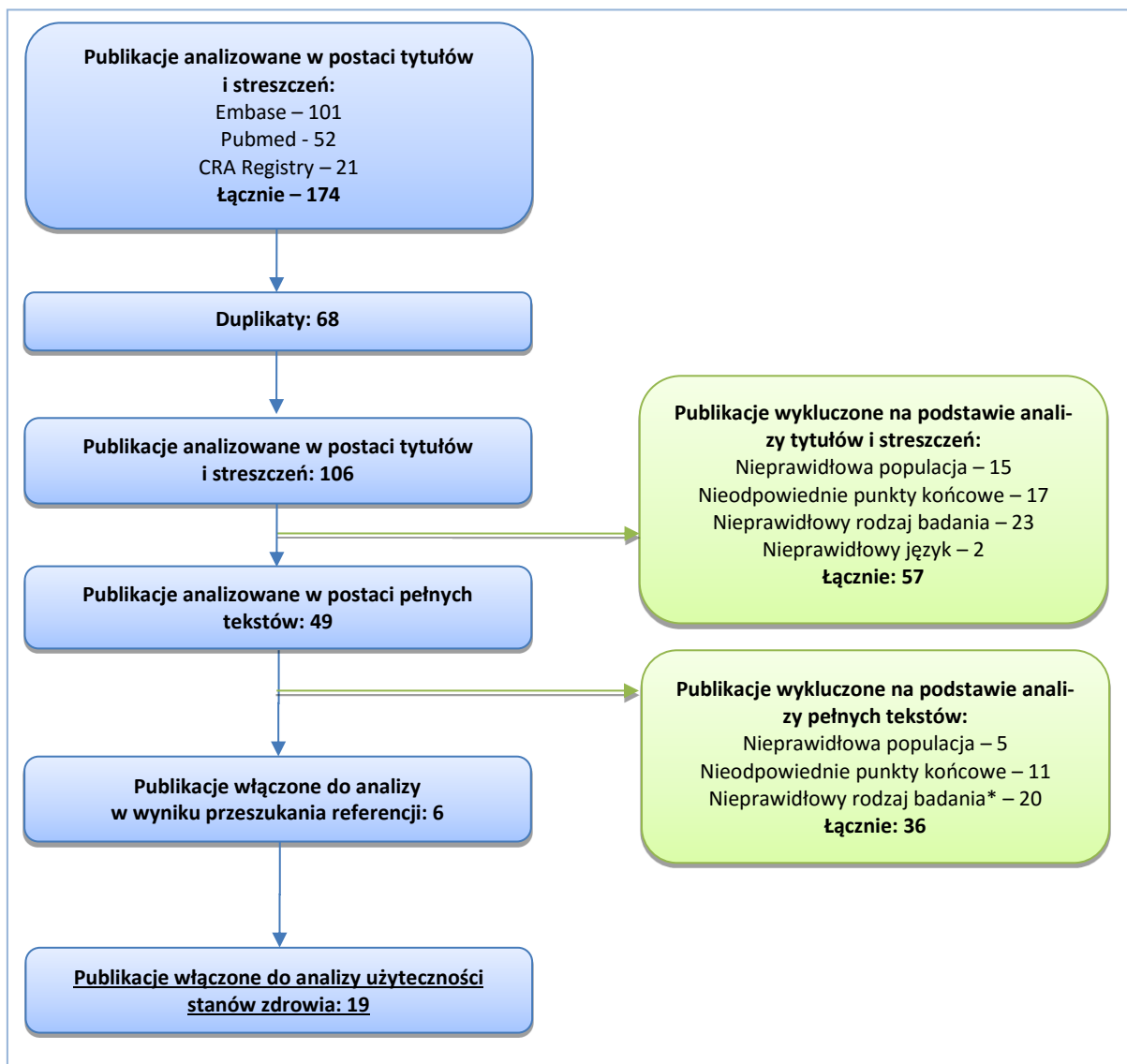
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
Data przeszukania bazy danych: 11 grudzień 2015 rok		

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkimi padaczkami, encefalopatią padaczkową, padaczkami lekoopornymi (CEA Registry).

Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
epilepsy	87 wag użyteczności, 21 publikacji
epileptic encephalopathy	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Lennox Gastaut	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Lennox syndrome	0 wag użyteczności, 0 publikacji
Data przeszukania bazy danych: 11 grudzień 2015 rok	

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **174 wyniki**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **49 publikacji**, z których **13 publikacji** spełniło zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia. Analiza list referencyjnych włączonych artykułów doprowadziła do odnalezienia dodatkowych **6 publikacji** spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Ostatecznie do przeglądu włączono **19 publikacji** zawierających poszukiwane wartości. Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (wyszukiwanie 2 – poszerzone)



* w tym źródła wtórne.

Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano publikacje w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych, stanowiące pierwotne źródło danej wartości. Badania wtórne i analizy ekonomiczne, w których wykorzystano wartości wcześniej opublikowane w innych doniesieniach wykluczono w analizie pełnych tekstów (kategoria „nieprawidłowy rodzaj badania”), a do przeglądu włączono właściwe źródła pierwotne.

Odnaleziono 2 publikacje zawierające wagi użyteczności dla katastroficznego zespołu padaczkowego – Zespół Lennox-Gastauta (Clements 2013, Verdian 2008) i 17 doniesień opisujących użyteczność stanów zdrowia w padaczkach opornych na leczenie (Choi 2008, Cramer 2007, de Kinderen 2015, Dewhurst 2015, Forbes 2003, Langfitt 1997, Langfitt 2006, Messori 1998, Peña 2009, Remák 2004,

Salomon 2012, Selai 2000, Selai 2002, Selai 2005, Villanueva 2013, Wiebe 2001, Xu 2006).

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności pochodzące z włączonych publikacji.

Tabela 24. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach (wyszukiwanie 2).

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)	
Zespół Lennox-Gastaut (LGS)				
<i>Clements 2013</i>	Założenie przyjęte w modelu użyteczności kosztów leków przeciwpadaczkowych u chorych z LGS (na podst. <i>Verdian 2008</i> – wynik dla stanu „Zmniejszenie częstości napadów o $\geq 75\%$ ”)	Brak napadów (100% zmniejszenie częstości napadów)	0,699	
<i>Verdian 2008</i>	Pierwotne badanie preferencji w populacji ogólnej przy użyciu TTO (analiza główna) oraz VAS i EQ-5D (analizy dodatkowe) dla stanów zdrowia występujących w przebiegu LGS. Opisy 4 stanów zdrowia występujących w przebiegu LGS oraz 5 stanów odpowiadających często występującym działaniom niepożądanym leków przeciwpadaczkowych stosowanych w LGS sporządzono na podstawie literatury medycznej i konsultacji z ekspertami klinicznymi. W badanej próbie (N=119) 48% stanowili rodzice lub opiekunowie dzieci w wieku 4-18 lat.	Brak kontroli choroby (21-28 napadów w tygodniu)	0,393	
		Zmniejszenie [†] częstości napadów* o <50%	0,461	
		Zmniejszenie [†] częstości napadów* o $\geq 50\%$ ale <75%	0,605	
		Zmniejszenie [†] częstości napadów* o $\geq 75\%$	0,699	
		TTO	AE: problemy z koncentracją	-0,108**
		AE: utrata masy ciała	-0,135**	
		AE: senność	-0,174**	
		AE: rumień	-0,190**	
		AE: nudności/wymioty	-0,193**	
		Brak kontroli choroby (21-28 napadów* w tygodniu)	0,02	
VAS	Zmniejszenie [†] częstości napadów* o <50%	0,414		
Zmniejszenie [†] częstości napadów* o $\geq 50\%$ ale <75%	0,556			
Zmniejszenie [†] częstości napadów* o $\geq 75\%$	0,677			
EQ-5D	Brak kontroli choroby (21-28 napadów* w tygodniu)	0,02		
Zmniejszenie [†] częstości napadów* o <50%	0,100			

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)		
		Zmniejszenie [†] częstości napadów* o $\geq 50\%$ ale $< 75\%$	0,500		
		Zmniejszenie [†] częstości napadów* o $\geq 75\%$	0,596		
Padaczka lekooporna, ciężka					
Choi 2008	Model decyzyjny oceniający lata życia zyskiwane w wyniku leczenia chirurgicznego w porównaniu z kontynuacją postępowania zachowawczego u chorych na lekooporną padaczkę skroniową; pierwotne badanie użyteczności (SG) przeprowadzono w grupie pacjentów po przebytej resekcji płata skroniowego (N=22)	Brak napadów prowadzących do inwalidztwa (<i>disabling seizures</i>)	Leczenie farmakologiczne	0,96 (0,84; 1,0) ^{††}	
			Chirurgia – brak powikłań	0,97 (0,87; 1,0) ^{††}	
			Chirurgia – trwałe powikłania	0,77 (0,32; 1,0) ^{††}	
			Chirurgia – przejściowe powikłania	0,96 (0,84; 1,0) ^{††}	
			Leczenie farmakologiczne	0,75 (0,38; 1,0) ^{††}	
			Napady prowadzące do inwalidztwa	Chirurgia – brak powikłań	0,78 (0,41; 1,0) ^{††}
			Chirurgia – trwałe powikłania	0,66 (0,19; 1,0) ^{††}	
			Chirurgia – przejściowe powikłania	0,75 (0,38; 1,0) ^{††}	
Cramer 2007	Pierwotne, przekrojowe badanie wartości stanów zdrowia z perspektywy pacjenta z padaczką – próba pacjentów z padaczką oporną na leczenie, opisaną w publikacji Xu 2006 (patrz niżej); pacjenci (N=201) dokonywali oceny użyteczności przedstawionych stanów zdrowia w skali od 0 do 100	Ogólna ocena stanu zdrowia w dniu oceny	71,6 (19,8) ^{xy}		
		Stan zdrowia w dniu, w którym wystąpił napad padaczki	44,9 (30,5) ^{xy}		
		Ocena stanu zdrowia w podgrupach chorych, w zależności od częstości napadów	1/6-12 mies.	76,2 (18) ^{xy}	
			1/1-3 mies.	73,3 (20) ^{xy}	
			≥ 1 /tydz.	65,6 (21) ^{xy}	
		Ocena <u>pogorszenia</u> stanu zdrowia w podgrupach chorych, w zależności od częstości napadów	1/6-12 mies.	-37,3** (29) ^{xy}	
1/1-3 mies.	-30,2** (27) ^{xy}				

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
		≥1/tydz.	-21,2** (23) ^{YY}
	Ocena <u>pogorszenia</u> stanu zdrowia w podgrupach chorych, w zależności od daty ostatniego napadu	≥4 mies. przed oceną	-36,8** (28) ^{YY}
		1tydz.-3 mies. przed oceną	-33,5** (30) ^{YY}
		W tygodniu poprzedzającym ocenę	-21,4** (20) ^{YY}
		Napad padaczki	-30** (30) ^{YY}
	Ocena <u>pogorszenia</u> stanu zdrowia dokonana przez pacjentów, u których oceniane zdarzenie nie wystąpiło w dniu oceny	AE: zaburzona koordynacja mięśni	-27** (26) ^{YY}
		AE: podwójne widzenie	-28** (28) ^{YY}
		AE: zawroty głowy	-26** (24) ^{YY}
		AE: zmęczenie	-22** (24) ^{YY}
		AE: osłabienie	-25** (24) ^{YY}
		AE: ból głowy	-23** (26) ^{YY}
		AE: nudności	-23** (25) ^{YY}
		AE: senność	-22** (25) ^{YY}
		AE: zaburzenia koncentracji	-20** (23) ^{YY}
		AE: zaburzenia mowy	-24** (28) ^{YY}

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
<i>de Kinderen 2015</i>	Analiza użyteczności kosztów diety ketogennej, w porównaniu z opieką standardową, przeprowadzona w ramach RCT, w próbie dzieci i młodzieży (1-18 lat; średnie wieku: 7,8 i 8,1, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) z padaczką oporną na leczenie farmakologiczne (brak kontroli napadów, pomimo próby leczenia ≥ 2 lekami przeciwpadaczkowymi), nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. W publikacji dostępne były wyniki oceny użyteczności wyjściowego stanu zdrowia pacjentów w porównywanych grupach, za pomocą kwestionariuszy TAPQOL/TACQOL (N=26 i 22, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) i EQ-5D-youth (N=10 i N=11, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej)	TAPQOL /TACQOL Padaczka oporna na leczenie – stan wyjściowy w grupie diety ketogennej	0,77
		Padaczka oporna na leczenie – stan wyjściowy w grupie opieki standardowej	0,75
		EQ-5D-youth Padaczka oporna na leczenie – stan wyjściowy w grupie diety ketogennej	0,53
		Padaczka oporna na leczenie – stan wyjściowy w grupie opieki standardowej	0,64
<i>Dewhurst 2015</i>	Prospektywne badanie kolejnych pacjentów z padaczką oporną na leczenie (N=60; miesięczna mediana częstości napadów: 2), skierowanych do psychoterapeuty z powodu problemów emocjonalnych związanych z chorobą - ocena efektywności kosztów psychoterapii; wagi użyteczności wyznaczono w skali SF-6D na podstawie oceny jakości życia (SF-12), przy użyciu równania regresji (<i>Brazier 2004</i>)	SF-6D Padaczka oporna na leczenie przed psychoterapią	0,57
		Padaczka oporna na leczenie po psychoterapii	0,65
<i>Forbes 2003</i>	Analiza użyteczności kosztów wszczepienia stymulatora nerwu błędnego u dorosłych chorych na padaczkę lekooporną; wagi użyteczności wyznaczono w pierwotnym badaniu serii pacjentów z lekooporną padaczką (N=43) przy użyciu narzędzi TTO (N=7) i EQ-5D (N=42)††	TTO Zmniejszenie częstości napadów o 50%	+0,285**
		EQ-5D Padaczka lekooporna, przy częstości napadów <1 na mies.	0,848
		EQ-5D Zmniejszenie częstości napadów o 50%	+0,167**
		Padaczka lekooporna, przy częstości napadów >1 na mies.	0,681
<i>Langfitt 1997</i>	Analiza użyteczności kosztów przedniej lobektomii skroniowej, w porównaniu ze standardowym postępowaniem zachowawczym, w leczeniu padaczki z napadami częściowymi złożonymi opornej na leczenie farmakologiczne; wagi użyteczności wyznaczono na podstawie opublikowanej oceny jakości życia pacjentów leczonych chirurgicznie (N=147), ocenionej w skali ESS1-55 (<i>Vickrey 1992</i>) oraz danych niepublikowanych i założeń własnych	Napady częściowe złożone, utrzymujące się pomimo leczenia farmakologicznego	0,62 (0,52; 0,72) [‡]
		Brak napadów częściowych złożonych	0,89 (0,80; 0,98) [‡]
		Brak napadów częściowych złożonych, wyłącznie aura	0,80 (0,74; 0,86) [‡]
		Napady częściowe złożone, utrzymujące się pomimo przeprowadzenia przedniej lobektomii skroniowej	0,72 (0,68; 0,74) [‡]
<i>Langfitt 2006</i>	Porównanie trafności i wrażliwości generycznych narzędzi oceny HRQoL w przewlekłej padaczce; do badania włączono dorosłych pacjentów (IQ ≥ 70), u których (wyjściowo) co miesiąc występowały napady drgawek z zaburzeniami świadomości,	EQ-5D (UK) Stan zdrowia chorych na przewlekłą lekooporną padaczkę - wyjściowo (N=140)	0,762 (0,262) ^{‡‡}
		EQ-5D (USA)	0,816 (0,184) ^{‡‡}

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)	
	przez co najmniej 2 ubiegłe lata, pomimo prób leczenia co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi	VAS (/100)	0,681 (0,202) ^{xy}	
		HUI-2	0,777 (0,182) ^{xy}	
		HUI-3	0,610 (0,298) ^{xy}	
		SF6D	0,702 (0,137) ^{xy}	
		EQ-5D (UK)	+0,110** (0,281) ^{xy}	
		EQ-5D (USA)	+0,073** (0,206) ^{xy}	
		Zmiana stanu zdrowia chorych na przewlekłą lekooporną padaczkę w 2-letniej obserwacji względem poziomu wyjściowego (N=89); w tym okresie 78% chorych zostało poddanych leczeniu chirurgicznemu	VAS (/100)	+0,121** (0,257) ^{xy}
		HUI-2	+0,034** (0,148) ^{xy}	
		HUI-3	+0,079** (0,274) ^{xy}	
		SF6D	+0,079** (0,156) ^{xy}	
Messori 1998	Analiza użyteczności kosztów dodania lamotryginy do leków stosowanych w terapii pacjentów z padaczką lekooporną; wagi użyteczności (TTO) wyznaczono w pierwotnym badaniu prospektywnym, którym objęto kolejnych chorych, skierowanych do ośrodka autorów analizy z rozpoznaniem padaczki lekoopornej (N=81; mediana wieku: 32 lata), podzielonych następnie na 5 kategorii na podstawie odpowiedzi na leczenie	Poziom 1: wycofanie lamotryginy z powodu AEs	0,40 (0,07) ^{xy}	
		Poziom 2: brak odpowiedzi na leczenie (utrzymanie stanu wyjściowego)	0,66 (0,08) ^{xy}	
		Poziom 3: częściowa odpowiedź na leczenie, ze zmniejszeniem częstości napadów o ≥50% względem poziomu wyjściowego ale z utrzymującymi się napadami (>1/mies.)	0,79 (0,13) ^{xy*} [0,90-0,70] ^{**}	
		Poziom 4: prawie pełna odpowiedź na leczenie, ze zmniejszeniem częstości napadów o ≥50% względem poziomu wyjściowego i utrzymującymi się, rzadko występującymi napadami (≤1/mies.)	0,91 (0,09) ^{xy*}	
		Poziom 5: pełna odpowiedź na leczenie – całkowity brak napadów	0,96 (0,04) ^{xy}	
		Padaczka lekooporna ogółem (wynik pomiaru u wszystkich pacjentów)	0,78 (0,19) ^{xy}	
Peña 2009	Retrospektywne badanie zużycia zasobów i kosztów padaczki lekoopornej w Hiszpanii – dodatkowa, przekrojowa analiza oceniająca zależność kosztów od wyniku samooceny stanu zdrowia przez pacjenta, m.in. w skali EQ-5D VAS (N=728; średnia wieku: 40,5 lat)	Stan zdrowia chorego na padaczkę lekooporną (EQ-5D VAS)	57,2 (19,9) ^{xy}	

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)	
<i>Użyteczność w zależności od częstości napadów</i>				
Remák 2004, Selai 2002, Selai 2005	Pierwotne, prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji oceniające dodanie nowego leku przeciwpadaczkowego (klobazam, gabapentyna, lamotrygina, topiramát lub wiga-batryna) do dotychczasowej terapii dorosłych chorych opornych na aktualnie stosowane leczenie co najmniej 1 lekiem przeciwpadaczkowym (N=125; średnie wieku: 36-39 lat; >10 napadów/mies. u 40-70% pacjentów w grupach poszczególnych leków); użyteczność oceniono w skali EQ-5D i VAS	Padaczka lekooporna, EQ-5D (Selai 2002)	Wyjściowo, ogółem	0,850
			>10 napadów/mies.	0,798
			2-9 napadów/mies.	0,902
			≤1 napadów/mies.	0,934
			Brak napadów po 6 mies. leczenia	0,923
			Nieuzyskanie ≥50% zmniejszenia częstości napadów po 6 mies. leczenia	0,824
			Przedwczesne przerwanie leczenia	0,846
			Wyjściowo, ogółem	65,08
			>10 napadów/mies.	62,85
			2-9 napadów/mies.	66,96
			≤1 napadów/mies.	70,71
			Brak napadów po 6 mies. leczenia	77,63
			Nieuzyskanie ≥50% zmniejszenia częstości napadów po 6 mies. leczenia	66,56
			Przedwczesne przerwanie leczenia	64,89
			Padaczka lekooporna: stany po 6 miesiącach od dodania nowego leku: populacja ITT, EQ-5D (Selai 2005)	Wszyscy pacjenci (ITT)
		Brak napadów	0,9418 (0,0840) ^{yy}	
		≥50% zmniejszenie częstości napadów i ≤1 napadów/mies.	0,8844 (0,1526) ^{yy}	

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
		≥50% zmniejszenie częstości napadów i >1 napad/mies.	0,9289 (0,0882) ^{yy}
		<50% zmniejszenie częstości napadów	0,8288 (0,2004) ^{yy}
		Przerwanie leczenia	0,8377 (0,1972) ^{yy}
		Wszyscy pacjenci (ITT)	+0,0065**
		Brak napadów	+0,0919**
	Padaczka lekooporna: <u>zmiana</u> po 6 miesiącach od dodania nowego leku, względem poziomu wyjściowego: <u>populacja ITT, EQ-5D</u> (Selai 2005)	≥50% zmniejszenie częstości napadów i ≤1 napadów/mies.	+0,0345**
		≥50% zmniejszenie częstości napadów i >1 napad/mies.	+0,0790**
		<50% zmniejszenie częstości napadów	-0,0211**
		Przerwanie leczenia	-0,0122**
<i>Użyteczność w zależności od zastosowanego leczenia</i>			
		Gabapentyna	0,8341 (0,0505) ^f
		Lamotrygina	0,8762 (0,0277) ^f
	Padaczka lekooporna, wyjściowo (w grupach poszczególnych leków, przed leczeniem), EQ-5D (Remák 2004)	Klobazam	0,8435 (0,0484) ^f
		Wigabatryna	0,8833 (0,0294) ^f
		Topiramát	0,8479 (0,0267) ^f
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	0,8554 (0,0157) ^f
	Padaczka lekooporna po 6 miesiącach leczenia (w grupach poszczególnych leków, po leczeniu)	Gabapentyna	0,7629 (0,0608) ^f
		Lamotrygina	0,8200 (0,0444) ^f

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
	niu), EQ-5D (Remák 2004)	Klobazam	0,8260 (0,0364) [£]
		Wigabatryna	0,8927 (0,0313) [£]
		Topiramát	0,9117 (0,0186) [£]
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	0,8564** (0,0163) [£]
		Gabapentyna	-0,0712** (0,0600) [£]
		Lamotrygina	-0,0562** (0,0429) [£]
	Średnia zmiana użyteczności po 6 mies. leczenia, EQ-5D (Remák 2004)	Klobazam	-0,0175** (0,0526) [£]
		Wigabatryna	-0,0093** (0,0273) [£]
		Topiramát	-0,0638** (0,0274) [£]
		Gabapentyna	0,8235 (0,2036) ^{¥¥}
		Lamotrygina	0,8673 (0,1400) ^{¥¥}
	Padaczka lekooporna, wyjściowo (w grupach poszczególnych leków): populacja ITT, EQ-5D (Selai 2005)	Klobazam	0,8410 (0,2180) ^{¥¥}
		Wigabatryna	0,8833 (0,1138) ^{¥¥}
		Topiramát	0,8425 (0,1883) ^{¥¥}
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	0,8499 (0,1772) ^{¥¥}
		Gabapentyna	0,7629 (0,2507) ^{¥¥}
		Lamotrygina	0,8200 (0,2262) ^{¥¥}
	Padaczka lekooporna po 6 miesiącach leczenia (w grupach poszczególnych leków): populacja ITT, EQ-5D (Selai 2005)	Klobazam	0,8260 (0,1628) ^{¥¥}

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
		Wigabatryna	0,8927 (0,1213) ^{YY}
		Topiramet	0,9117 (0,1275) ^{YY}
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	0,8564 (0,1820) ^{YY}
		Gabapentyna	-0,0606 ^{**}
		Lamotrygina	-0,0473 ^{**}
	Średnia <u>zmiana</u> użyteczności po 6 mies. leczenia: <u>populacja ITT</u> , EQ-5D (<i>Selai 2005</i>)	Klobazam	-0,0150 ^{**}
		Wigabatryna	0,0094 ^{**}
		Topiramet	0,0692 ^{**}
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	0,0065 ^{**}
		Gabapentyna	0,8110 (0,2190) ^{YY}
		Lamotrygina	0,8594 (0,2029) ^{YY}
	Padaczka lekooporna po 6 mies. leczenia (w grupach poszczególnych leków): <u>populacja completers</u> , EQ-5D (<i>Selai 2005</i>)	Klobazam	0,7918 (0,1705) ^{YY}
		Wigabatryna	0,8730 (0,1328) ^{YY}
		Topiramet	0,9193 (0,1384) ^{YY}
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	0,8677 (0,1725) ^{YY}
		Gabapentyna	-0,0125 ^{**}
		Lamotrygina	-0,0079 ^{**}
	Średnia <u>zmiana</u> użyteczności po 6 mies. leczenia: <u>populacja completers</u> , EQ-5D (<i>Selai 2005</i>)	Klobazam	-0,0492 ^{**}

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
		Wigabatryna	-0,0103**
		Topiramet	+0,0768**
		Ogółem (wszyscy pacjenci)	+0,0178**
		Padaczka: leczona, brak napadów	-0,072** (0,047; 0,106)++
		Padaczka: leczona, napady w ostatnim okresie	-0,319** (0,211; 0,445)++
		Padaczka: nieleczona	-0,420** (0,279; 0,572)++
		Padaczka: ciężka	-0,657** (0,464; 0,827)++
<i>Salomon 2012 (Global Burden of Disease Study 2010)</i>	Badanie użyteczności stanów zdrowia, w skali utraty zdrowia (<i>disability weight scale</i>) od 0 (pełne zdrowie) do 1 (ekwiwalent zgonu) w populacji ogólnej 5 krajów świata (USA, Bangladesz, Indonezja, Peru, Tanzania) – losowo wybrane osoby dorosłe		
<i>Selai 2000</i>	Badanie jakości życia i użyteczności stanu zdrowia (EQ-5D) pacjentów z padaczką lekooporną, u których uzyskano ≥75% zmniejszenie częstości napadów po leczeniu chirurgicznym (N=22; średnia wieku: 32,8 lat)	EQ-5D VAS Padaczka lekooporna, przed leczeniem chirurgicznym Padaczka lekooporna, po leczeniu chirurgicznym (średni okres obserwacji: 14,3 mies.): ≥75% zmniejszenie częstości napadów	61,6 (20,3) ^{xy} 76,6 (15,6) ^{xy}
		EQ-5D Padaczka lekooporna, przed leczeniem chirurgicznym Padaczka lekooporna, po leczeniu chirurgicznym (średni okres obserwacji: 14,3 mies.): ≥75% zmniejszenie częstości napadów	0,81 0,91
<i>Villanueva 2013 (ES-PERA)</i>	Pierwotne, wieloośrodkowe, przekrojowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, oceniające jakość życia i koszty leczenia padaczki lekoopornej w Hiszpanii; do badania włączono dorosłych chorych na padaczkę ogniskową, leczonych co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi w ciągu min. 3 mies. przed włączeniem do badania, w tym podgrupę z padaczką lekooporną zgodnie z definicją ILAE ^{EE} (N=184; średni wiek: 46,4 lata; 4-30 napadów/mies. u 29,4% tej grupy)	Padaczka lekooporna, EQ-5D-3L (VAS)	64,7 (19,1) ^{xy}
<i>Wiebe 2001</i>	Pierwotne badanie oceniające wielkość minimalnej zmiany istotnej klinicznie w kwestionariuszach oceny jakości życia stosowanych w padaczce; do badania włączono kohortę chorych z padaczką skroniową oporną na leczenie farmakologiczne, w stabilnym stanie klinicznym, w wieku ≥16 lat (N=44; średnia wieku: 36 lat; 40% po leczeniu chirurgicznym; wyniki HUI-3 dostępne dla N=38)	Padaczka oporna na leczenie farmakologiczne (HUI-3) Padaczka oporna na leczenie farmakologiczne (HUI-3) – niepublikowane dane z tego samego ośrodka (N=80)	0,71 (0,29) ^{xy} 0,55 (0,3) ^{xy}

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (średnia)
Xu 2006	Pierwotne, przekrojowe, obserwacyjne badanie zaburzeń snu i ich związku z jakością życia w padaczce; do badania włączono dorosłych chorych na oporną na leczenie padaczką o początku ogniskowym, leczonych co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi (N=201; średnia wieku: 44,2 lata; ≥1 napad/mies.: 60%)	Padaczka oporna na leczenie (EQ-5D)	0,64 (0,35) [¥]
		Padaczka oporna na leczenie z rozpoznanymi zaburzeniami snu (EQ-5D)	0,49 (0,38) [¥]
		Padaczka oporna na leczenie bez rozpoznanych zaburzeń snu (EQ-5D)	0,71 (0,31) [¥]

- * częstość napadów toniczno-atonicznych (*drop attacks*);
- ** spadek lub wzrost użyteczności;
- + zmniejszenie częstości napadów w wyniku zastosowania dodatkowego leczenia;
- ++ 95% CI;
- ‡ mediana (IQR);
- ‡‡ liczebność próby, w której użyteczność oceniono metodą TTO jest bardzo niska z powodu poważnych trudności, jakie sprawiło większości pacjentów ocenienie własnych preferencji tą metodą;
- ¥ zakres;

- ¥¥ SD;
- średni wynik dla poziomów 3 i 4: 0,83;
- zakres wartości wykorzystanych w analizie wrażliwości;
- £ błąd standardowy;
- ££ niepowodzenie leczenia dwoma właściwie dobranymi i tolerowanymi przez pacjenta lekami przeciwpadaczkowymi (w monoterapii lub skojarzeniu) w uzyskaniu utrzymującego się braku napadów padaczkowych (brak co najmniej trzykrotnego wydłużenia okresu wolnego od napadów padaczki w stosunku do najdłuższego okresu bez napadów przed leczeniem albo rocznego okresu bez napadów – w zależności od tego, który okres jest dłuższy).

1.3.11.1.3. Przegląd użyteczności w analizach ekonomicznych dla styrypentolu w zespole Dravet

Dodatkowo dokonano przeglądu użyteczności stanów zdrowia zastosowanych w analizach użyteczności kosztów styrypentolu w zespole Dravet, zidentyfikowanych w wyniku systematycznego wyszukiwania analiz ekonomicznych (Rozdział 1.4).

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie wartości użyteczności zidentyfikowane w analizach (o ile zostały podane w dostępnych źródłach), bez względu na to, czy zostały ocenione w/dla populacji pacjentów z zespołem Dravet, czy też w/dla innych populacji. Wartości użyteczności zidentyfikowano w trzech analizach: *CADTH 2015*, *INESSS 2014* i *Vocelka 2013*.

Tabela 25. Zestawienie wartości wykorzystanych w analizach użyteczności kosztów styrypentolu.

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowia wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności
CADTH 2015	CUA przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, użyteczności przypisane na podstawie wybranych wyników badania stanów użyteczności występujących w przebiegu LGS, przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym <i>Verdian 2008</i> (TTO; patrz: wyszukiwanie 2) i założeń własnych autorów analizy. Populację z LGS wskazano jako podobną do SMEI na podstawie opinii eksperta.	Brak napadów (<i>seizure-free</i>)	0,699
		Napady (<i>not seizure-free</i>)	0,605
		Brak właściwej kontroli napadów	0,427
		Zgon	0
		Brak właściwej kontroli napadów	0,461
	CUA, modyfikacja CADTH – analiza wrażliwości; zmiana użyteczności na podstawie pracy <i>Frew 2007</i> , wykorzystanej w wytycznych NICE, w modelu oceniającym użyteczność kosztów leków przeciwpadaczkowych w leczeniu dzieci chorych na padaczkę ogniskową (nowe rozpoznanie)	Przejście ze stanu „brak kontroli napadów” do stanu „brak napadów”	+0,135
INESSS 2014	CUA przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, użyteczności przypisane na podstawie wartości przyjętych w analizie ekonomicznej <i>Verdian 2010</i> (CUA leczenia dzieci z LGS rufinamidem, w porównaniu z topiramatem i lamotryginą). Pierwotne źródło użyteczności: doniesienie konferencyjne <i>Verdian 2008</i> .	bd.	bd.
Vocelka 2013	CUA przedłożona przez podmiot odpowiedzialny; wagi użyteczności przypisane 5 poziomom kontroli choroby na podstawie wyników oceny dla populacji dorosłych chorych na padaczkę (TTO; nie podano szczegółowej metodologii ani pierwotnego źródła; wartości odpowiadają publikacji <i>Messori 1998</i> – por. wyszukiwanie 2)	Poziom 5: brak napadu przez 3 mies.	0,96
		Poziom 4: 1-4 napadów przez 3 mies.	0,91
		Poziom 3: 5-28 napadów przez 3 mies.	0,79
		Poziom 2: ≥29 napadów przez 3 mies.	0,66
		Poziom 1: przerwanie leczenia z powodu AEs	0,40
	Zgon	0,00	

Z przeprowadzonego przeglądu wynika, że autorzy dostępnych analiz użyteczności kosztów styrypentolu również nie zidentyfikowali badań oceniających użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rozpoznaniem zespołu Dravet. W większości odnalezionych modeli stanom zdrowia przypisano wagi użyteczności pierwotnie określone dla stanów występujących w przebiegu innych jednostek chorobowych:

- zespołu Lennox-Gastaut (CADTH 2014, INESSS 2014) – na podstawie pierwotnego badania użyteczności *Verdian 2008*, zidentyfikowanego również w przeglądzie własnym (wyszukiwanie 2);
- padaczki lekoopornej u dorosłych (*Vocelka 2013*) – na podstawie pierwotnego badania użyteczności *Messori 1998*, zidentyfikowanego również w przeglądzie własnym (wyszukiwanie 2);
- padaczki ogniskowej u dzieci (CADTH 2014) – wartości wykorzystane wyłącznie w analizie wrażliwości, na podstawie analizy ekonomicznej *Frew 2007*, która nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu własnego, ze względu na charakterystykę populacji/stanu klinicznego (dzieci z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową, nie określaną jako ciężka lub oporna na leczenie).

W jednej z analiz (*Strzelczyk 2012*) wagi użyteczności stanów zdrowia w zespole Dravet wyznaczono na podstawie wyliczenia hipotetycznego wyniku w skali EQ-5D, na podstawie literatury dotyczącej wpływu napadów padaczkowych lub ich braku na poszczególne aspekty jakości życia chorych na padaczkę. W dostępnym źródle nie podano jednak wartości uzyskanych w wyniku takiego postępowania i wprowadzonych do modelu, stąd wspomnianej analizy nie uwzględniono w powyższym zestawieniu tabelarycznym.

1.3.11.2. *Użyteczności przyjęte w modelu*

Z uwagi na brak pomiaru użyteczności w populacji badania *STICLO Francja*, zestaw użyteczności dla zdefiniowanych w modelu stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki opisanego wcześniej przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia chorych z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt. W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności przedstawione w badaniu *Verdian 2008*. Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- stany zdrowotne zdefiniowane w badaniu *Verdian 2008* w największym stopniu odpowiadają stanom zdrowotnym niniejszego modelu,
- użyteczności z *Verdian 2008* stanowią wartości pośrednie w odniesieniu do alternatywnych źródeł danych odnalezionych w ramach przeglądu,

- badanie *Verdian 2008* stanowi źródło danych dotyczących użyteczności w innych analizach ekonomicznych farmakoterapii ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt,
- należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano oszacowań użyteczności w populacji ściśle zgodnej z ocenianą (zespół Dravet); populacja oceniana w badaniu *Verdian 2008* jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej (zespół Lennox-Gastauta).

W badaniu *Verdian 2008* przedstawiono użyteczności, mierzone za pomocą instrumentów TTO, VAS i EQ-5D, dla następujących stanów zdrowotnych:

- Zmniejszenia częstości napadów o $\geq 75\%$,
- Zmniejszenia częstości napadów o $\geq 50\%$ ale $< 75\%$,
- Zmniejszenia częstości napadów o $< 50\%$,
- Braku kontroli choroby.

Stany zdrowotne badania użyteczności oraz odpowiadające im stany zdrowotne modelu określone na podstawie definicji stanów, zestawiono w tabeli.

Tabela 26. Stany zdrowotne badania Verdian 2008 i odpowiadające im stany modelu.

Stan zdrowotny badania <i>Verdian 2008</i>	Stan zdrowotny modelu ekonomicznego
Zmniejszenia częstości napadów o $\geq 75\%$	brak napadów (SF)
Zmniejszenia częstości napadów o $\geq 50\%$ ale $< 75\%$	częściowa kontrola napadów (NSF)
Zmniejszenia częstości napadów o $< 50\%$	brak kontroli napadów (NAC)
Braku kontroli choroby	

W oparciu o powyższe, użyteczność dla stanu wolnego od napadów (SF) przyjęto jako tożsame z użytecznością dla stanu zmniejszenia częstości napadów o $\geq 75\%$ w badaniu *Verdian 2008*. Podobnie, użyteczność w stanie NSF modelu przyjęto na poziomie użyteczności w stanie „zmniejszenia częstości napadów o $\geq 50\%$ ale $< 75\%$ ”. Użyteczność dla stanu braku kontroli choroby przyjęto jako średnią z użyteczności w stanach „Zmniejszenia częstości napadów o $< 50\%$ ” i „Braku kontroli choroby”. Ponadto biorąc pod uwagę, że częstotliwość napadów jest najwyższa w okresie do ok. 5 lat (*Dravet 2011*), użyteczność chorych do 5 roku życia przyjęto na poziomie użyteczności dla stanu „braku kontroli choroby”. W analizie podstawowej wykorzystano oszacowania użyteczności mierzone techniką TTO.

Tabela 27. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowotny	Wartość	Źródło / sposób oszacowania
SF	0,699	Verdian 2008, metoda TTO
NSF	0,605	Verdian 2008, metoda TTO
NAC (oraz cykl inicjujący modelu)	0,393 (do 5 r.ż.) 0,427 (>5 r.ż.)	Verdian 2008, metoda TTO

W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne oszacowania użyteczności, zidentyfikowane w oparciu o wykonany przegląd systematyczny użyteczności (zob. Rozdział 1.3.11.1).

Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia testowane w analizie wrażliwości.

Stan zdrowotny	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
SF	0,596	Verdian 2008 (EQ-5D)	0,923	Selai 2002
NSF	0,500	Verdian 2008 (EQ-5D)	0,874 *	na podst. Selai 2002
NAC	0,100	Verdian 2008 (EQ-5D)	0,824	Selai 2002

* przyjęto średnią z użyteczności w stanach SF i NAC.

W każdym wariancie analizy, użyteczność w pierwszym (inicjującym) cyklu modelu przyjmowano na poziomie użyteczności w stanie NAC, co jest uzasadnione definicją populacji (wyjściowy brak kontroli napadów).

1.3.12. Analiza kosztów i zużytych zasobów

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

Tabela 29. Kategorie kosztów leczenia zespołu Dravet uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Porównywane interwencje	VPA + CLB + STP, VPA + CLB + TPM, VPA + CLB + LEV, VPA + CLB
Leki przeciwpadaczkowe	VPA + CLB + TPM, VPA + CLB + LEV, PA + CLB + LTG, VPA + CLB + PB,

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
	VPA + CLB + dieta ketogenna, VPA + CLB + sterydy, VPA + CLB + PHT, VPA + CLB + CBZ
Pozostałe koszty	Hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, pobyt na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych i komunikatu:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (*MZ 23/12/2015*);
- Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 110/2015*);
- Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*NFZ 109/2015*);
- Komunikat Centrali NFZ przedstawiający informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do października 2015 r. (*NFZ 22/01/2016*);
- Uchwała Nr 21/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2015 r. (*UR NFZ 21/2015/III*).

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

1.3.12.1. Uwzględnione schematy leczenia

Spśród schematów stosowanych w leczeniu chorych z zespołem Dravet z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB, w analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty porównywanych interwencji, tj.
 - VPA + CLB + STP;
 - VPA + CLB + TPM;
 - VPA + CLB + LEV;
 - VPA + CLB;
- Koszty kolejnych rzutów leczenia przeciwpadaczkowego (po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji, tj. po przejściu do stanu braku kontroli napadów), z zastosowaniem schematów wyselekcjonowanych na podstawie opinii ekspertów klinicznych zebranych w ramach badania ankietowego:
 - VPA + CLB + TPM;
 - VPA + CLB + LEV;
 - VPA + CLB + LTG;
 - VPA + CLB + fenobarbital (bromki);
 - VPA + CLB + dieta ketogenna;
 - VPA + CLB + sterydy;
 - VPA + CLB + fenytoina;
 - VPA + CLB + karbamazepina.

W kosztach dalszego leczenia nie uwzględniano schematów z zastosowaniem stryryptolu, gdyż w ramieniu interwencji, Diacomit® z założenia stosowany jest do czasu utrzymywania kontroli napadów, natomiast strategię komparatorów odzwierciedlają scenariusz, w którym stryryptol nie jest refundowany ze środków budżetowych.

W modelu założono, że porównywane interwencje są stosowane tak długo, jak długo uzyskiwana jest korzyść kliniczna, tj. w stanach pełnej (SF) i częściowej (NSF) kontroli objawów, natomiast w momencie całkowitej utraty kontroli napadów chorzy przechodzą do kolejnego rzutu leczenia.

Ze względu na fakt, że zużycie leków zmienia się znacząco – skutek szybkiego przyrostu masy ciała w populacji dzieci – w pierwszych latach horyzontu, koszty interwencji (VPA + CLB + STP; VPA + CLB + TPM; VPA + CLB + LEV; VPA + CLB) obliczono oddzielnie dla każdego roku (cyklu modelu) w oparciu o zależny od wieku rozkład masy ciała (zob. Tabela 3). W kalkulacjach kosztów kolejnych rzutów zało-

żono z kolei stałe, uśrednione koszty leków w populacji dzieci i w populacji dorosłych (obliczone zgodnie z metodyką zastosowaną w analizie wpływu na budżet; *BIA Diacomit® 2015*). Metodykę obliczeń omówiono szczegółowo w kolejnych podrozdziałach.

1.3.12.2. Wycena jednostkowa leków stosowanych leczeniu zespołu Dravet

1.3.12.2.1. Styrypentol

Aktualnie w Polsce produkt leczniczy Diacomit® jest refundowany na drodze importu docelowego. Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie czterech postaci produktu leczniczego Diacomit®:

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

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

Szczegółowe zestawienie cen wnioskowanych i obliczonych cen urzędowych w przypadku umieszczenia produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Finansowanie produktu leczniczego Diacomit® – propozycja wnioskodawcy.

Kategoria	Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg	Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg	Diacomit® 60 saszonek × 250 mg	Diacomit® 60 saszonek × 500 mg
Cena producenta	██████	██████	██████	██████
Urzędowa cena zbytu	██████	██████	██████	██████
Cena hurtowa	██████	██████	██████	██████
Grupa limitowa	██			
Poziom odpłatności	██████			
Cena detaliczna	██████	██████	██████	██████
Podstawa limitu	██████	██████	██████	██████

Kategoria	Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg	Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg	Diacomit® 60 saszetek × 250 mg	Diacomit® 60 saszetek × 500 mg
Limit	██████	██████	██████	██████
Dopłata NFZ	██████	██████	██████	██████
Maksymalny dopłata pacjenta	██████	██████	██████	██████

Znając proponowane warunki refundacji produktu leczniczego Diacomit® oszacowano koszty jednostkowe substancji czynnej styrypentol z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 31. Kalkulacja cen jednostkowych styrypentolu.

Opakowanie	Cena za opakowanie		Koszt jednostkowy za mg	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Diacomit® 60 kapsułek × 250 mg	██████	██████	██████	██████
Diacomit® 60 kapsułek × 500 mg	██████	██████	██████	██████
Diacomit® 60 saszetek × 250 mg	██████	██████	██████	██████
Diacomit® 60 saszetek × 500 mg	██████	██████	██████	██████
Średni ważony koszt jednostkowy za miligram [^]			██████	██████

[^] wagę stanowi liczba sprzedanych mg styrypentolu zgodnie z danymi z MZ 2015.

Ostatecznie, przyjęty w analizie średni koszt miligrama styrypentolu wynosi ██████ zł/mg (PPP) oraz ██████ zł/mg (PPP+P).

1.3.12.2.2. Pozostałe leki przeciwpadaczkowe

Substancje czynne stosowane w leczeniu zespołu Dravet z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie VPA + CLB, które wchodzi w skład wymienionych przez ekspertów klinicznych schematów leczenia tj. walproinian, topiramát, lewetyracetam, prednizon (steryd), fenobarbital, fenytoina, karbamazepina i lamotrygina są umieszczone w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” z odpłatnością ryczałtową. W analizie podstawowej ceny jednostkowe leków znajdujących się na wykazie leków refundowanych ustalono w oparciu o kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych miligramów leków dostępnych w sprzedaży aptecznej od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/2016). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz całkowitą kwotę refundacji ustalano koszt pojedynczych opakowań z perspektywy płatnika publicznego. Następnie dodano zaczerpniętą z aktualnego Obwieszczenia

Ministra Zdrowia wartość dopłaty świadczeniobiorcy do każdego z opakowań otrzymując koszt opakowania z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem ceny opakowania (odpowiednio dla PPP i PPP+P) danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej w opakowaniu leku. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych miligramów substancji czynnej wchodzącej w skład leku. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Rozdziale 3.3. W przypadku diety ketogennej, polegającej na przygotowywaniu posiłków z zachowaniem odpowiedniego stosunku pomiędzy tłuszczem, a sumą białka i węglowodanów stosowanej w skojarzeniu z VPA + CLB założono, że jej koszt jest na poziomie 0 zł (PPP/PPP+P) (APD Diacomit® 2015). W ramach badania ankietowego eksperci kliniczni wskazali, również, że pacjenci z padaczką otrzymują leki sterydowe w skojarzeniu z VPA i CLB, pan prof. Janusz Wendorff, doprecyzował, że są to kortykosterydy. Zgodnie z wytycznymi ILAE 2015 w leczeniu padaczki wykorzystywanym kortykosteroidem jest prednizon. W związku z tym koszt jednostkowy sterydów stosowanych w skojarzeniu z VPA i CLB oszacowano na podstawie preparatów, w których substancją czynną stanowi prednizon.

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

Tabela 32. Średni ważony koszt za miligram substancji czynnych: walproinian, topiramatu, lewatyracetamu, prednizonu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, lamotryginy (NFZ 22/01/2016).

Substancja czynna	Ważony koszt jednostkowy za miligram [zł] ^	
	PPP	PPP+P
walproinian	0,0013	0,0018
topiramatu	0,0118	0,0139
lewatyracetamu	0,0015	0,0018
prednizon	0,0445	0,0846
fenobarbital	0,0032	0,0055
fenytoina	0,0020	0,0025
karbamazepina	0,0009	0,0013
lamotrygina	0,0084	0,0119

^ wagę stanowi liczba sprzedanych miligramów zgodnie z danymi z NFZ 22/01/2016.

W przypadku substancji czynnej klobazam, która nie znajduje się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku cenę detaliczną ustalono w oparciu o aktualnie obowiązujące ceny z aptek.

Średnia cena detaliczna produktu leczniczego Frisium 10 mg × 20 tabl. oszacowana na podstawie cen z wybranych aptek wynosi 22,06 zł (patrz: Rozdział 3.5.) W poniższej tabeli przedstawiono koszt jednostkowy za miligram substancji czynnej klobazam.

Tabela 33. Średni koszt za miligram substancji czynnej klobazam.

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

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym ceny jednostkowe koszty jednostkowe wymienionych powyżej substancji czynnych obliczono na podstawie wycen leków zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku oraz komunikatu NFZ dotyczącego kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z okresu od stycznia do października 2015 roku (MZ 23/12/2015, NFZ 22/01/2016). W pierwszej kolejności oszacowano koszty jednostkowe (za miligram) z ceny detalicznej dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz na podstawie wysokości dopłaty NFZ dla perspektywy płatnika publicznego każdego preparatu zawierającego określoną substancję czynną (MZ 23/12/2015). Następnie obliczono średnią ważoną z cen jednostkowych, gdzie wagę stanowiły udziały zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji czynnych w okresie od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/2016).

1.3.12.3. Zużycie leków przeciwpadaczkowych

1.3.12.3.1. Porównywane interwencje

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

- w analizie podstawowej zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych, a w przypadku braku danych z badań klinicznych zużycie leków oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych:
 - ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych, na podstawie których przyjęto średnie dzienne dawki leków, populację docelową stanowili chorzy w różnym wieku, nie

wprowadzono różnych dawek dla dzieci i dorosłych, a przyjęto średnią dawkę (mg/kg) dla obydwu grup wiekowych (< 18 lat i ≥ 18 lat);

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

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

Tabela 34. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – wariant podstawowy.

Źródło	Substancja czynna	Średnia dzienna dawka **	
		Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
VPA+ CLB + STP			
<i>STICLO Francja</i>	Średnia dzienna dawka w okresie leczenia z podwójnym zaślepieniem francuskiego badania <i>STICLO Francja</i>	STP	49,30 mg/kg m.c./doba
		CLB	0,38 mg/kg m.c./doba
		VPA	18,3 mg/kg m.c./doba
VPA + CLB + TPM			
<i>Kröll-Seger 2006</i>	Średnia dawka optymalna w schemacie bez STP	TPM	3,2 mg/kg m.c./doba
	Średnia dawka w schemacie bez STP	CLB	0,5 mg/kg m.c./doba
	Średnia dawka w schemacie bez STP	VPA	26,1 mg/kg m.c./doba
VPA + CLB + LEV			
<i>Striano 2007</i>	Średnia dawka LEV	LEV	57,2 mg/kg m.c./doba *
<i>Kröll-Seger 2006</i>	Średnia dawka w schemacie bez STP	CLB	0,5 mg/kg m.c./doba
	Średnia dawka w schemacie bez STP	VPA	26,1 mg/kg m.c./doba

Źródło	Substancja czynna	Średnia dzienna dawka **	
		Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
VPA + CLB			
STICLO Francja	Wyjściowa średnia dawka CLB wśród pacjentów przydzielonych do grupy STP	CLB	0,53 mg/kg m.c./doba
	Wyjściowa średnia dawka VPA wśród pacjentów przydzielonych do grupy STP	VPA	23,7 mg/kg m.c./doba

* obliczone w oparciu o średnią dawkę LEV (2 016 mg) i średnią masę ciała dla wieku pacjentów w badaniu (35,2 kg dla 9,4 lat, na podst. Tabela 3). Przeliczenie na jednostkę zależną od masy ciała uznano za konieczne ze względu na spójność ze sposobem naliczania dawek pozostałych leków oraz różnice między początkowym wiekiem pacjentów w modelu w porównaniu z badaniem *Striano 2007*

** w kalkulacji zużycia leków w modelu założono ponadto, że dawka dobową nie może przekraczać maksymalnej zalecanej / dopuszczalnej dawki dobowej określonej w charakterystykach produktów leczniczych (80 mg/d klobazamu, 1000 mg/d topiramatu 3000 mg/ d lewetyracetamu i 60 mg/d walproinianu); ograniczenie to wprowadzono celem zabezpieczenia przed naliczaniem nierealistycznie wysokiego zużyciem leków w populacji dorosłych, wynikającego z kalkulacji zużycia zależnego od masy ciała.

W analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant zużycia porównywanych interwencji na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych.

W Rozdziale 3.6 przedstawiono dawkowanie leków przeciwpadaczkowych przyjęte w ramach analizy wrażliwości.

W analizie wrażliwości testowano ponadto scenariusz zakładający, że w przypadku wystąpienia częściowej kontroli napadów (tj. przejścia chorych do stanu NSF) zostanie wprowadzony dodatkowy (w stosunku do wyjściowej terapii) lek przeciwpadaczkowy. Roczny koszt dodatkowego leku obliczono na podstawie – przedstawionego w kolejnym podrozdziale – kosztu dalszego leczenia przeciwpadaczkowego, z pominięciem kosztu walproinianu i klobazamu (zob. Rozdział 1.3.12.3.2). Innymi słowy, obliczono średni koszt leków (innych niż walproinian i klobazam) wchodzących w skład stosowanych w Polsce schematów leczenia przeciwpadaczkowego, ważony ich aktualnymi udziałami. Koszt ten oszacowano na poziomie 489,18 zł (PPP) / 599,06 zł (PPP+P) w populacji < 18 r.ż. oraz 859,39 zł (PPP) / 1 036,80 zł (PPP+P) w populacji dorosłych.

Znając dokładne dawkowanie leków przeciwpadaczkowych oszacowano dzienne zużycie leków będące dla leków, których dawka zależna jest od masy ciała iloczynem dziennej dawki w przeliczeniu na masę ciała oraz średniej masy ciała dla danego wieku. Zużycie to było zmienne w czasie ze względu na przyrost masy ciała w populacji dzieci.

1.3.12.3.2. Dalsze leczenie przeciwpadaczkowe

Koszty kolejnych rzutów leczenia po zakończeniu stosowania ocenianych interwencji obliczono w oparciu o zidentyfikowane schematy leczenia chorych z zespołem Dravet. Na podstawie aktualnych udziałów poszczególnych schematów w Polsce, obliczono średni ważony koszt leczenia przeciwpadaczkowego w okresie roku. Ze względu na różnorodność sposobów postępowania i sekwencji leczenia przeciwpadaczkowego założono, że uśredniony koszt będzie wiarygodnie odzwierciedlał przeciętny koszt leczenia w tym stanie zdrowotnym.

W kosztach dalszego leczenia nie uwzględniano schematów z zastosowaniem styrypentolu, gdyż w ramieniu interwencji, Diacomit® z założenia stosowany jest do czasu utrzymywania kontroli napadów, natomiast strategię komparatorów odzwierciedlają scenariusz, w którym styrypentol nie jest refundowany ze środków budżetowych.

Roczne koszty poszczególnych schematów leczenia wyznaczono analogicznie jak w analizie wpływu na budżet, tj. w podziale na populację dzieci oraz dorosłych (przyjmując średnią masę ciała dzieci równą 21,0 kg i średnią masę ciała dorosłych 66,7 kg; zob. *BIA Diacomit® 2015*), z uwzględnieniem – w analizie podstawowej - dawkowania pochodzącego z badań klinicznych. Zużycie poszczególnych leków w schematach oraz ważne udziały przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.7). Oszacowane na tej podstawie koszty roczne zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Średni roczny koszt dalszego leczenia przeciwpadaczkowego – analiza podstawowa.

Strategia	Udział	Dzieci (< 18 roku życia)		Dorośli (≥ 18 roku życia)	
		PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
VPA + CLB + TPM	56,3% *	547,69	1 116,95	1 739,58	3 547,64
VPA + CLB + LEV	26,2%	1 386,27	2 126,29	1 949,71	3 814,95
VPA + CLB + LTG	1,0%	428,71	1 041,85	1 207,71	3 092,04
VPA + CLB + PB	2,5%	385,07	1 028,99	896,70	2 702,25
VPA + CLB + dieta ketogenna	2,5%	235,10	768,89	746,73	2 442,14
VPA + CLB + sterydy	2,5%	917,15	2 066,37	1 274,51	3 446,15
VPA + CLB + PHT	4,5%	318,91	875,20	1 000,69	2 764,28
VPA + CLB + CBZ	4,5%	341,00	916,58	1 082,92	2 911,01
Średnia ważona	-	743,91	1 373,79	1 668,47	3 497,49

* z uwzględnieniem udziałów schematu VPA + CLB + TPM z oraz bez skojarzenia z styrypentolem

Ostatecznie, przyjęty w analizie wrażliwości cykliczny koszt leków przeciwpadaczkowych w stanie braku kontroli napadów (NAC) wynosi (PPP/PPP+P): 743,91 zł/1 373,79 zł u chorych < 18 r.ż. oraz 1 668,47 zł/3 497,49 zł w populacji dorosłych.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty z dawkowaniem zgodnym z ChPL, jak również z cenami substancji czynnych obliczonymi w oparciu o rzeczywiste kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leków dostępnych w sprzedaży aptecznej od stycznia do października 2015 roku (NFZ 22/01/2016).

1.3.12.4. Pozostałe (nielekowe) koszty leczenia zespołu Dravet

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, wymagającym stałej opieki ambulatoryjnej, ale również w szczególnych sytuacjach hospitalizacji, a także interwencji pogotowienia ratunkowego (Majkowska-Zwolińska 2008). Roczne koszty leczenia zespołu Dravet oszacowano na podstawie prac opublikowanych w ramach badania przeprowadzonego w 19 ośrodkach w Polsce w 2006 r. przez Fundację Epileptologii oceniających koszty padaczki w Polsce w ciągu rocznej obserwacji. Prace te zostały zidentyfikowane w czasie szybkiego przeglądu opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki (Rozdział 3.9.). Dokładna charakterystyka wybranych publikacji przygotowanych w ramach badania Fundacji Epileptologii została przedstawiona w Rozdziale 3.9. Wybór źródła danych wynikał z następujących przesłanek:

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

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

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

Tabela 36. Częstość hospitalizacji w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2009).

Populacja	Liczebność populacji	Liczba hospitalizacji	Częstość hospitalizacji na chorego*
-----------	----------------------	-----------------------	-------------------------------------

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

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

W przebiegu zespołu Dravet może występować stan padaczkowy (z ang. *status epilepticus*), w związku z którym rokowania pacjenta gwałtownie pogarszają się, co może skutkować przyjęciem go na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). Należy zaznaczyć, że w badaniu *Majkowska-Zwolińska 2009* ten rodzaj hospitalizacji został uwzględniony (Tabela 110), w związku z również koszty związane z wystąpieniem stanu padaczkowego zostały zawarte w oszacowaniu kosztów hospitalizacji w przebiegu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt.

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

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

Tabela 37. Koszt jednostkowy hospitalizacji (NFZ 110/2015).

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

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

Znając koszt pojedynczej hospitalizacji (Tabela 37) oraz częstości hospitalizacji w ciągu roku (Tabela 36) obliczono średni roczny koszt przypadający na jednego chorego z zespołem Dravet.

Tabela 38. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.

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

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

Tabela 39. Częstość wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet (Majkowski 2009).

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

[^] Liczby wizyt ambulatoryjnych: neurologia i epileptologia: 4 253; medycyna rodzinna: 1 054; psychiatria: 128 (Majkowski 2009).

Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 109/2015).

Tabela 40. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej (NFZ 109/2015).

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

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

Iloczyn częstości wizyt ambulatoryjnych (Tabela 39) oraz koszt pojedynczej wizyty (Tabela 40) stanowi średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przypadający na jednego chorego z zespołem Dravet.

Tabela 41. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.

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

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

Tabela 42. Częstość przyjęć na Szpitalny Oddział Ratunkowy w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2008).

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

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

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

Tabela 43. Wycena pojedynczego przyjęcia na SOR zgodnie z przyjętymi założeniami (NFZ 110/2015).

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

[^] Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa.

Średni roczny koszt pobytu na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym w przeliczeniu na jednego chorego z zespołem Dravet jest równy iloczynowi częstości tego rodzaju interwencji (Tabela 42) oraz kosztu pojedynczego świadczenia (Tabela 43).

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

Populacja	Koszt pojedynczego świadczenia	Częstość interwencji na chorego	Średni roczny koszt pobytu na SOR na chorego
Dzieci (<18 roku życia)	624,00 zł	0,29	178,63 zł
Dorośli (≥ 18 roku życia)	832,00 zł	0,29	238,18 zł

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie rocznych kosztów związanych z leczeniem zespołu Dravet oszacowanych na podstawie danych z polskiego badania obserwacyjnego przeprowadzonego

przez Fundację Epileptologii (*Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008*).

Tabela 45. Łączne roczne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR w przebiegu zespołu Dravet – analiza podstawowa.

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

Ostatecznie, koszty oszacowane dla populacji z napadami naliczono w każdym cyklu przebywania chorych w stanach związanych z występowaniem napadów (NSF i NAC, jak również cykl inicjujący). Do stanu SF przyporządkowano natomiast cykliczny koszt dla populacji wolnej od napadów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano trzy warianty z alternatywnym oszacowaniem kosztów nielekowych, oparte na:

- polskim badaniu (*Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008*) – publikowane koszty wg stanu na 2006 rok zaktualizowano przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych.
- zużyciu zasobów z badań *Guerrini 2001* i *Beghi 2004*
- zużyciu zasobów w modelu kanadyjskim dostarczonym przez wnioskodawcę.

Szczegóły oszacowań kosztów w wariantach AW przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.3).

1.3.13. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 46. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Horyzont analizy (Rozdział 1.3.4)	Dożywni, maksymalnie do osiągnięcia 100 r. ż.	AOTMiT 2010
Roczna stopa dyskontowa (Rozdział 1.3.5)	Koszty – 5%; wyniki – 3,5%	AOTMiT 2010
Wiek początkowy chorych (Rozdział 1.3.8.1)	3 lata	Założenie dotyczące populacji chorych obecnie nie otrzymujących zgody na sprowadzenie styrypentolu na drodze importu docelowego (Czaplicka 2014)
Masa ciała chorych (Rozdział 1.3.8.2)	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 3)	do 14 lat: GUS 2011 15-17 lat: estymacja liniowa ≥ 18 lat: Estymator 2006
Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu inicjującym (2 mies.)	0	Założenie, na podstawie STICLO Francja
Ocena przeżycia całkowitego u chorych w wieku < 18 r. ż. (Rozdział 1.3.10)	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 15)	Skuzacek 2011
Ocena przeżycia całkowitego u chorych w wieku ≥ 18 r. ż. (Rozdział 1.3.10)	Hazard zgonu (związany z padaczką) = 3,2/1000	Sillanpää 2010
Umieralność w populacji ogólnej (Rozdział 1.3.10)	Zmienna tabelaryczna (Tabela 17)	GUS 2015b
Skuteczność styrypentolu (Rozdział 1.3.9.1.1)	Odpowiedź na leczenie: 71,4% Całkowite ustąpienie napadów: 42,9% (Tabela 4, Tabela 8)	STICLO Francja
Skuteczność długookresowa styrypentolu (Rozdział 1.3.9.2)	Zmienna tabelaryczna (Tabela 10)	STICLO Francja – faza przedłużona
Skuteczność terapii VPA + CLB (Rozdział 1.3.9.1.1)	Odpowiedź na leczenie: 5,0% Całkowite ustąpienie napadów: 0,0% (Tabela 5, Tabela 8)	STICLO Francja
Skuteczność długookresowa terapii VPA + CLB (Rozdział 1.3.9.2)	Zmienna tabelaryczna (Tabela 12)	Grosso 2005
Skuteczność terapii VPA + CLB +TPM (Rozdział 1.3.9.1.2)	Odpowiedź na leczenie: 38,9% Całkowite ustąpienie napadów: 16,7% (Tabela 6, Tabela 8)	Coppola 2002, Nieto-Barrera 2000
Skuteczność długookresowa terapii VPA + CLB + TPM (Rozdział 1.3.9.2)	Zmienna tabelaryczna (Tabela 12)	Grosso 2005

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
Skuteczność terapii VPA + CLB + LEV (Rozdział 1.3.9.1.1)	Odpowiedź na leczenie: 64,3% Całkowite ustąpienie napadów: 10,7% (Tabela 7, Tabela 8)	<i>Striano 2007</i>	
Skuteczność długookresowa terapii VPA + CLB + LEV (Rozdział 1.3.9.2)	Zmienna tabelaryczna (Tabela 12)	<i>Grosso 2005</i>	
Użyteczności stanów zdrowia (Rozdział 1.3.11.2)	SF: 0,699 NSF: 0,605 NAC: 0,393 (do 5 r.ż.); 0,427 (> 5 r.ż.)	<i>Verdian 2008</i>	
Ceny jednostkowe leków [zł/mg] (Rozdział 1.3.12.2)	STP	PPP: ██████; PPP+P: ██████;	Informacja otrzymana od Wnioskodawcy
	VPA	PPP: 0,0013; PPP+P: 0,0018;	<i>NFZ 22/01/2016; MZ 23/12/2015</i>
	CLB	PPP: 0,0000; PPP+P: 0,1103;	Średnia z ogólnodostępnych cen aptecznych
	TPM	PPP: 0,0118; PPP+P: 0,0139;	<i>NFZ 22/01/2016; MZ 23/12/2015</i>
	LEV	PPP: 0,0015; PPP+P: 0,0018;	
	LTG	PPP: 0,0084; PPP+P: 0,0119;	
	PB	PPP: 0,0032; PPP+P: 0,0055;	
	Steryd	PPP: 0,0547; PPP+P: 0,0948;	
	PHT	PPP: 0,0020; PPP+P: 0,0025;	
CBZ	PPP: 0,0009; PPP+P: 0,0013;		
Dawkowanie leków (Rozdział 1.3.12.3.1)	Zgodnie z dawkowaniem w badaniach klinicznych; zob. Tabela 34	<i>STICLO Francja, Kröll-Seger 2006, Striano 2007</i>	
Roczne koszty kolejnych rzutów leczenia (Rozdział 1.3.12.3.2)	Zmienna tabelaryczna; zob. Tabela 35	Na podst. <i>BIA Diacomit® 2015</i>	
Pozostałe koszty (nielekowe) (Rozdział 1.3.12.4)	Zmienna tabelaryczna; zob. Tabela 45	<i>Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008</i>	

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3.

1.3.14. Walidacja modelu

1.3.14.1. Walidacja wewnętrzna

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

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

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.10).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.2.

1.3.14.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania styrypentolu. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4.

1.3.14.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań długookresowych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, których wyniki można porównać z wynikami modelu. W szczególności nie ma dostatecznych danych dotyczących przebiegu choroby i wyników zdrowotnych w populacji dorosłych pacjentów z zespołem Dravet.

Porównanie wyników modelu z danymi długookresowymi było możliwe jedynie w horyzoncie dwóch lat, osiągniętym w fazie przedłużonym badania *STICLO Francja* (zob. *Tabela 47*). Dla lepszego zobrazowania przebiegu choroby, w tabeli przedstawiono dodatkowo efekt długoterminowy styrypentolu w horyzoncie kolejno 5, 10 i 20 lat.

Tabela 47. Zestawienie wyników w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania klinicznego.

Punkt czasowy *	Rozkład w stanach zdrowotnych	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne z badania <i>STICLO Francja</i>
2 lata	SF [%]	22,1%	21,6%
	NSF [%]	34,9%	35,1%
	NAC [%]	42,2%	43,2%
	zgon [%]	0,8%	0%
5 lat	SF [%]	8,1%	-
	NSF [%]	27,7%	-
	NAC [%]	61,7%	-
	zgon [%]	2,5%	-
10 lat	SF [%]	1,6%	-
	NSF [%]	12,9%	-
	NAC [%]	82,3%	-
	zgon [%]	3,2%	-
20 lat	SF [%]	0,1%	-
	NSF [%]	1,8%	-
	NAC [%]	91,3%	-
	zgon [%]	6,8%	-

* licząc od pierwszego, 2-miesięcznego cyklu modelu, w którym następuje pierwotna ocena skuteczności)

Rozkład chorych leczonych styrypentolem w stanach zdrowotnych modelu po 2 latach jest zgodny z wynikami fazy przedłużonej badania *STICLO Francja.*, co wskazuje na akceptowalną projekcję przeżycia w modelu. Ocena wyników w dłuższym horyzoncie jest trudna, jednak uzyskiwane odsetki kontroli objawów po 5, 10 i 20 latach wydają się realistyczne.

1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1. Metodyka

1.4.1.1. Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 16 grudnia 2015 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR cma OR 'cea'/exp OR cea OR cua OR 'economic' OR 'qaly'/exp OR 'qaly' OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life'	901 520
#2	'diacomit'/exp OR diacomit OR 'stiripentol'/exp OR stiripentol	611
#2	#1 AND #2 AND [embase]/lim	53
Data przeszukania: 15 luty 2016 rok		

Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol) – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic" OR "qaly" OR "quality of life"	490 891
#2	diacomit OR stiripentol	177
#3	#1 AND #2	8
Data przeszukania: 15 luty 2016 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 61 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt (Zespół Dravet);
- Interwencja: styrypentol stosowany w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

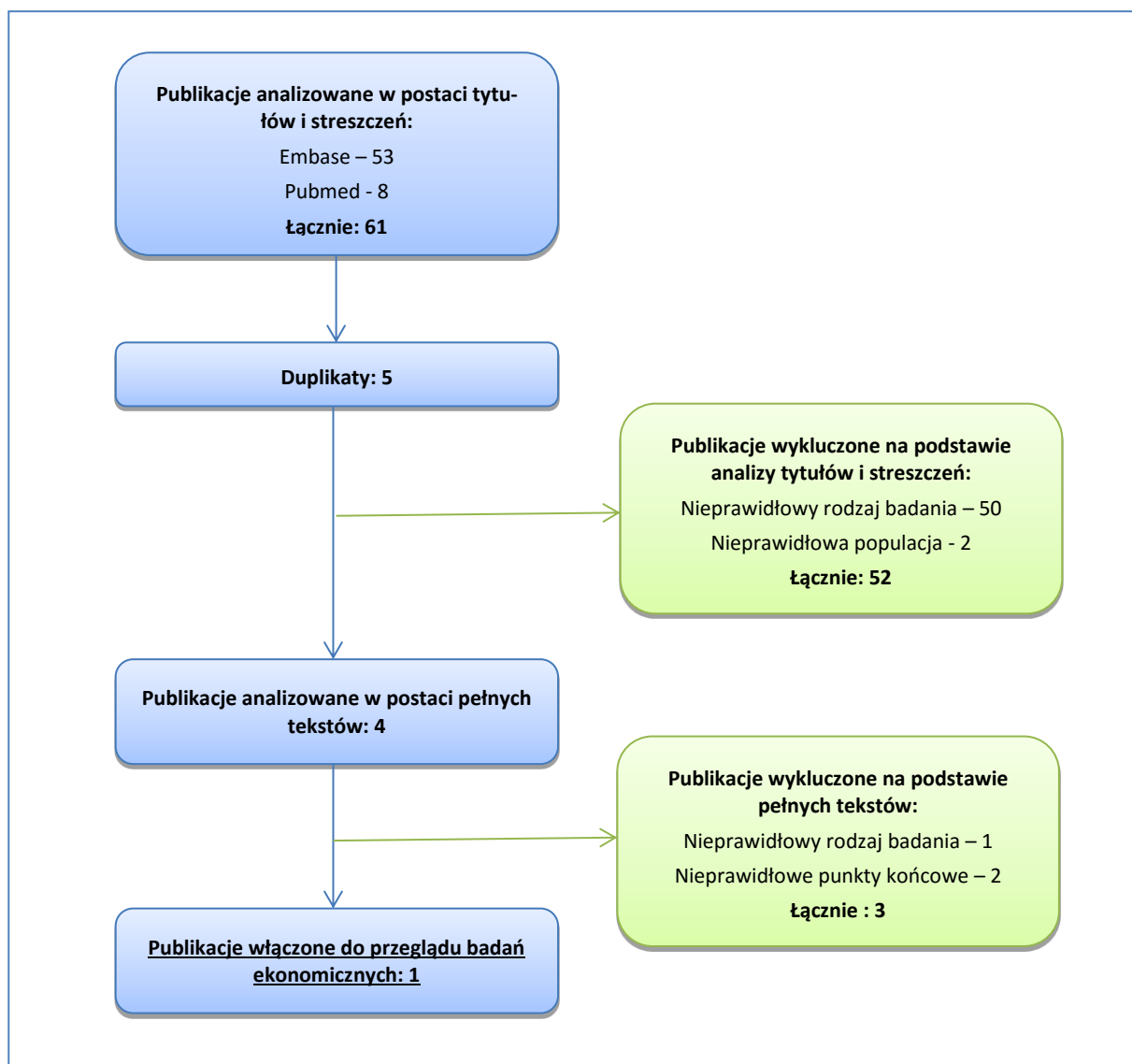
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.4.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz medycznych Embase i Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 60 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 15 lutego 2016 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono 1 badanie, *Lachaine 2014* opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.

Główne założenia oraz wyniki abstraktu konferencyjnego *Lachaine 2014* przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 50. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Lachaine 2014</i>			
Kanada	Populacja: ciężka miokloniczna padaczka niemowląt; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego i społeczna; Horyzont: 5 lat; Dyskontowanie: bd.	styrypentol + klobazam + walproinian vs klobazam + walproinian	Terapia skojarzona styrypentol + klobazam + walproinian <u>jest kosztowo efektywna</u> w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt odpornej na leczenie klobazamem i walproinianem.

Badanie *Lachaine 2014* opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego miało na celu ocenę kosztowej efektywności stosowania terapii styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w porównaniu z leczeniem skojarzonym klobazamem z walproinianem w populacji chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z perspektywy Ministra Zdrowia oraz z perspektywy społecznej w Kanadzie. Analiza została wykonana w oparciu o model Markowa obrazujący przebieg ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt w 5 letnim horyzoncie (cykl: 1 rok). W modelu uwzględniono cztery stany chorobowe: brak kontroli napadów (z ang. *not adequately controlled*, NAC), częściowa kontrola napadów (z ang. *not seizure free*, NSF), brak napadów (z ang. *seizure free*, SF) oraz zgon (z ang. *death*). W wyniku analizy kosztów efektywności wykazano, że terapia skojarzona styrypentol + klobazam + walproinian jest kosztowo efektywna w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt odpornej na leczenie klobazamem i walproinianem (*Lachaine 2014*).

Dodatkowo w ramach przeglądu wskaźników śmiertelności w zespole Dravet (Rozdział 1.3.10) zidentyfikowano wyniki czeskiej analizy kosztów efektywności dla styrypentolu. W prezentacji *Vocelka 2013* przedstawiono wyniki analizy kosztów efektywności styrypentolu stosowanego w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt w porównaniu z terapią skojarzoną walproinianu z klobazamem (*Vocelka 2013*).

Tabela 51. Wyniki czeskiej analizy kosztów efektywności leku Diacomit® (*Vocelka 2013*).

Metodyka	Porównanie	Wynik
Horyzont: 1 rok	styrypentol + klobazam + walproinian vs klobazam + walproinian	ICUR: 762 80 Kč/QALY (754 158 – 781 586 Kč/QALY) ICER: 66 598 Kč/chory, u którego zmniejszyła się częstotliwość napadów o 50%
Horyzont: 15 lat	klobazam + walproinian	ICUR: -1 015 549 Kč/QALY

Metodyka	Porównanie	Wynik
Pominięcie kosztów hospitalizacji		ICUR: 739 987 Kč/QALY
Normalna śmiertelność		ICUR: -1 015 220 Kč/QALY

Celem prezentacji *Vocelka 2013* było przybliżenie pojęcia analizy farmakoekonomicznej i jako jeden z przykładów zostały zaprezentowane wyniki analizy ekonomicznej styrypentolu. W prezentacji nie przedstawiono dokładnej metodyki tej analizy, a jedynie wyniki czeskiej analizy kosztów efektywności leku Diacomit® stosowanego w leczeniu zespołu Dravet w kilku wariantach: horyzoncie 1 rocznym, horyzoncie 15 lat, w scenariuszu z pominięciem kosztów hospitalizacji oraz w scenariuszu z normalną śmiertelnością.

1.4.3. Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Diacomit® w leczeniu pacjentów chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Diacomit® 2015*). Dokumenty z analizami ekonomicznymi zostały zidentyfikowane na portalu internetowym *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2015)*.

Tabela 52. Analiza ekonomiczna przedstawiona w dokumencie CADTH 2015.

Populacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2015)</i>			
Pacjenci chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) oporną na leczenia klobazamem i walproinianem	Kraj: Kanada; Rodzaj analizy: CUA; Sposób modelowania: Model Markowa; Horyzont: 5 lat; Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Dyskontowanie: 5%; Data: kwiecień 2015 rok; Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.	styrypentol + klobazam + walproinian vs klobazam + walproinian	<u>ICER:</u> 50 122 \$/QALY* 104 491 \$/QALY (51 160-120 419 \$/QALY)**

* oszacowanie podmiotu odpowiedzialnego;

** oszacowanie CDR.

Analiza ekonomiczna weryfikowana przez *Common Drug Review (CDR)* miała na celu ocenę kosztowej efektywności dodania styrypentolu do terapii skojarzonej klobazamem i walproinianem w populacji chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt, u których terapia klobazamem z walproinianem jest nieskuteczna. Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona w 5 letnim horyzoncie czasowym z

perspektywy płatnika publicznego (uwzględniono również perspektywę społeczną), przy wykorzystaniu modelu Markowa. W modelu uwzględniono cztery stany chorobowe:

- niewystarczająca kontrola napadów (z ang. *not adequately controlled, NAC*), zdefiniowany jako $< 50\%$ zmniejszenia częstości napadów;
- brak uzyskania stanu wolnego od napadów (z ang. *not seizure free, NSF*), zdefiniowany jako ≥ 50 do $< 100\%$ zmniejszenie częstości napadów;
- stan wolny od napadów (z ang. *seizure free, SF*);
- zgon (z ang. *death*).

W ramach kanadyjskiego dokumentu CDR opracowanego przez CADTH zwrócono uwagę na szereg ograniczeń modelu ekonomicznego przygotowanego przez wnioskodawcę:

- brak możliwości przeprowadzenia powtórnej analizy w celu oceny wpływu niepewności założeń modelu (horyzont czasowy, długość cyklu);
- założenie dotyczące odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora nie zostało dostosowane do wyników z badania *STICLO Francja* i *STICLO Włochy*;
- założenie zakładające, że skuteczność terapii styrypentolu po 2 miesiącach utrzyma się w 5 letnim okresie, nie uwzględniono możliwości zanikania efektu zdrowotnego;
- przyjęcie wartości użyteczności nie w pełni odpowiadających charakterystyce pacjentów z badań klinicznych;
- niezdolność dostosowywania zwiększania się masy ciała pacjenta w horyzoncie czasowym modelu;
- założenie zakładające szybsze przerwanie terapii styrypentolem (po 2 miesiącach), u pacjentów, u których nie wykazano zmniejszenia częstości napadów, niż spodziewane w praktyce klinicznej (3-6 miesięcy).

Poza tym zauważono, że w analizie wnioskodawcy nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapią, ale jednocześnie wskazano, że mogłoby to być trudne np. w przypadku kosztów związanych z sennością lub brakiem apetytu. Poza tym najczęstsze działania niepożądane ustępowały po zmniejszeniu dawki leku (zgodnie z badaniem klinicznym STICLO).

W związku z powyższymi ograniczeniami CDR wykonało własne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej styrypentolu.

Wnioskodawca założył, że wszyscy pacjenci z ramienia komparatora znajdujący się w stanie „niewystarczająca kontrola napadów” mogą przejść wyłącznie do stanu „zgon”. Podczas gdy w badaniu

STICLO u od 5 do 9,1% chorych otrzymujących leczenie skojarzone klobazamem z walproinianem wykazano redukcję liczby napadów o przynajmniej 50%. W ramach opracowania CDR zbadano wpływ tego czynnika na wyniki analizy ekonomicznej i wykazano wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności do poziomu 50 861 – 82 645 \$/QALY.

Ponieważ w ramach dokumentu CDR wskazano na wątpliwości dotyczące doboru wartości użyteczności wykorzystanych w modelu ekonomicznym, w oszacowaniu CDR wykorzystano inne wartości użyteczności z pracy *Verdian 2008* oraz analizy ekonomicznej opracowanej przez NICE mającej na celu ocenę kosztowej efektywności monoterapii lekami przeciwpadaczkowym w leczeniu dzieci z padaczką ogniskową (*NICE 2010, Frew 2007*). Zmiana wartości użyteczności w modelu ekonomicznym skutkowałą wartością wskaźnika ICUR na poziomie 58 614-120 419\$/QALY.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono wzrostu masy ciała chorego w rozważanym horyzoncie czasowym. Ze względu na sposób dawkowania styrypentolu zwiększenie się masy ciała chorego skutkuje wzrostem kosztów terapii. Dlatego istnieje pewne prawdopodobieństwo, że koszty styrypentolu w analizie wnioskodawcy są niedoszacowane. Zakładając średnią masę chorego na poziomie 45 kg ICUR wynosi 76 841 \$/QALY.

W analizie wnioskodawcy założono, że u pacjentów znajdujących się w stanie NAC przerwanie terapii styrypentolem następuje po 2 miesiącach, podczas gdy eksperci kliniczni wskazują, że będzie to miało miejsce po 3 do 6 miesiącach. W związku z czym w analizie przygotowanej przez CDR przyjęto, że przerwanie terapii styrypentolem nastąpi po 4 miesiącach co skutkowało zmianą ICUR na 51 160/QALY.

Konstrukcja modelu nie pozwoliła na zbadanie wpływu na wyniki zmiany założenia o braku różnic w skuteczności terapii styrypentolem po 2 miesiącach oraz w przyjętym horyzoncie czasowym analizy tj. 5 lat.

Ze względu na liczne ograniczenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy, w ramach CDR testowano ich wpływ na wynik analizy ekonomicznej, co skutkowało osiągnięciem ICUR na poziomie od 51 160 \$ do 120 419 \$/QALY. W ramach analizy przeprowadzonej przez CDR uwzględniono najbardziej prawdopodobny scenariusz, którego założenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Zestawienie różniących wartości parametrów w analizie CDR i niniejszym opracowaniu.

Parametr analizy	Analiza wnioskodawcy	Analiza CDR
Udział pacjentów w stanie NSF w ramieniu komparatora	0%	10%

Parametr analizy	Analiza wnioskodawcy	Analiza CDR
Wartość użyteczności dla stanu NAC	0,427	0,461
Masa ciała	31,8 kg	45,0 kg
Czas otrzymywania strypentolu (nieskuteczna terapia)	2 miesiące	4 miesiące

W ramach analizy CDR oszacowano, że najbardziej prawdopodobna wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności wynosi 104 491 \$/QALY (CADTH 2015).

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (VPA + CLB + STP, VPA + CLB, VPA + CLB + TPM, VPA + CLB + LEV);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (VPA + CLB + STP) zamiast komparatora (VPA + CLB, VPA + CLB + TPM, VPA + CLB + LEV);
- oszacowanie cen zbytu netto produktu leczniczego Diacomit®, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (125 955 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

1.5.1.1. Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 54. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)				
Koszt styrypentolu	107 112	0	0	0

Składowa kosztu całkowitego [zł]	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Koszt innych leków przeciwpadaczkowych	19 982	21 973	21 827	22 186
Koszty świadczeń nefarmakologicznych	27 336	27 853	27 790	27 812
łącznie koszt	154 430	49 825	49 617	49 999
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)				
Koszt styrypentolu	107 429	0	0	0
Koszt innych leków przeciwpadaczkowych	41 666	44 154	43 915	44 338
Koszty świadczeń nefarmakologicznych	27 336	27 853	27 790	27 812
łącznie koszt	176 431	72 007	71 705	72 150

Całkowity dyskontowany koszt leczenia ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym, wynosi 154,4 tys. zł (z perspektywy płatnika publicznego; PPP) i 176,4 tys. zł (z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta; PPP+P) w ramieniu styrypentolu oraz 50 tys. zł (PPP) i 72 tys. zł (PPP+P) u chorych otrzymujących jedną z technologii opcjonalnych. Najistotniejszą składową kosztu w ramieniu VPA + CLB + STP stanowił koszt refundacji produktu Diacomit®, którego udział w całkowitym koszcie leczenia wynosi odpowiednio 61% (PPP+P) i 69% (PPP). W ramieniu styrypentolu uzyskiwane są oszczędności zarówno w kosztach innych leków przeciwpadaczkowych, jak i świadczeń nefarmakologicznych.

1.5.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt.

Tabela 55. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt.

Wyniki zdrowotne	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	11,56	10,62	10,81	10,83
Czas przeżycia całkowitego [lata]	25,12	25,07	25,08	25,07
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [lata]	4,18	0,08	0,90	1,04
Czas wolny od napadów (SF) [lata]	1,39	0,00	0,17	0,11

Dodatnie styrypentolu do terapii walproinianem i klobazamem prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia skorygowanego o jakość o 0,94 QALY, 0,75 QALY i 0,73 QALY, względem terapii, odpowiednio, 2-lekowej (VPA + CLB), z dodaniem topiramatu, albo lewetyracetamu. Różnica w zakresie przeżycia całkowitego jest niewielka (dyskontowany efekt inkrementalny: 0,04-0,05 LYG) i wynika z konserwatywnych założeń dotyczących śmiertelności w ocenianej populacji chorych z zespołem Dravet. Czas trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie (zmniejszenie częstości lub zanik napadów) wynosi, odpowiednio 4,18 roku w ramieniu styrypentolu, tylko 0,08 roku w grupie z terapią 2-lekową, 0,90 roku wśród leczonych topiramatem oraz 1,04 roku w grupie otrzymujących lewetyracetam.

1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

1.5.2.1. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dodania produktu Diacomit® do schematu VPA + CLB przedstawiono w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego VPA + CLB + STP lub VPA + CLB w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt, inkrementalne koszty i efekty wynikające z dodania produktu Diacomit® do schematu VPA + CLB, oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (analiza podstawowa).

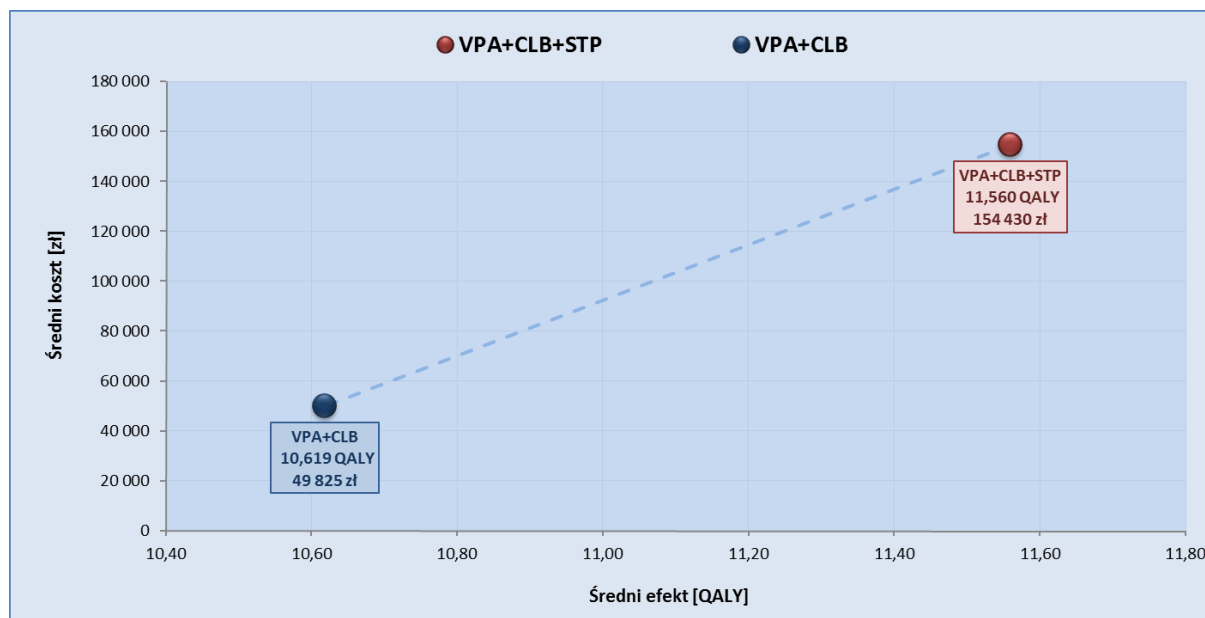
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
VPA + CLB + STP	154 430	11,560			
VPA + CLB	49 825	10,619	104 604	0,941	111 167
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
VPA + CLB + STP	176 431	11,560			
VPA + CLB	72 007	10,619	104 424	0,941	110 975

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem zamiast wyłącznie VPA + CLB wynosi:

- **111 167 zł** z perspektywy płatnika publicznego;
- **110 975 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (analiza podstawowa; PPP).



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii strypentolem wynosi 0,94 QALY. Całkowite koszty są wyższe o 104-105 tys. zł w ramieniu otrzymującym produkt Diacomit®.

1.5.2.2. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego VPA + CLB + STP lub VPA + CLB + TPM w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania produktu Diacomit® zamiast topiramatu, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (analiza podstawowa).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
VPA + CLB + STP	154 430	11,560			
VPA + CLB + TPM	49 617	10,809	104 813	0,750	139 661

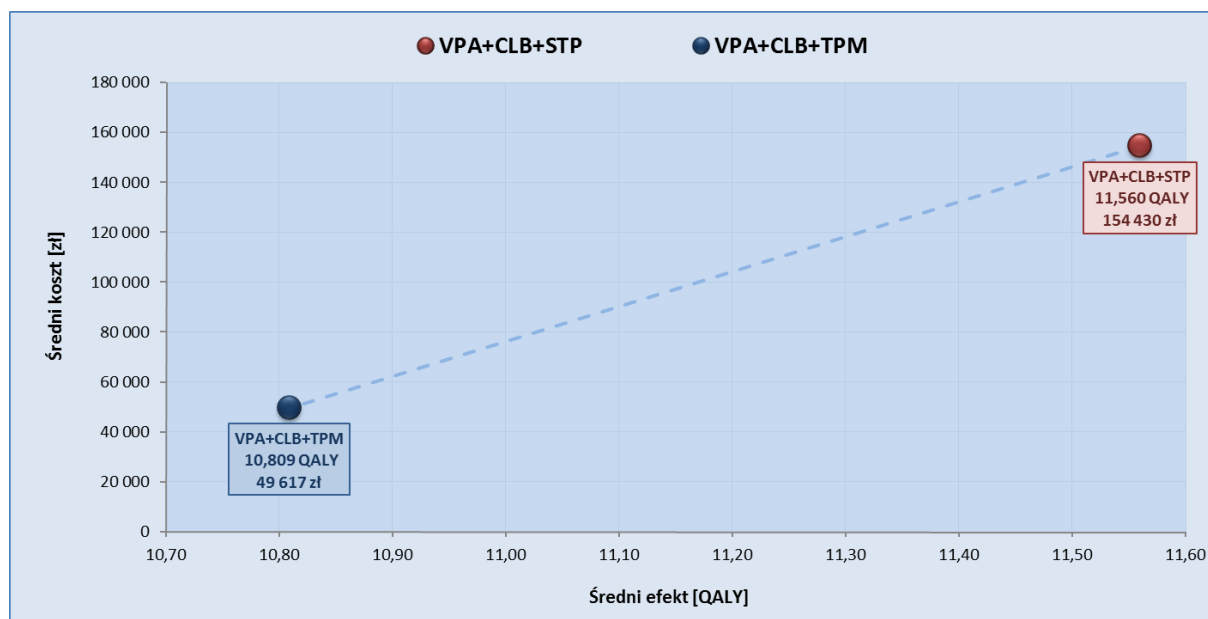
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
VPA + CLB + STP	176 431	11,560	104 725	0,750	139 545
VPA + CLB + TPM	71 705	10,809			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP) zamiast schematu VPA + CLB + TPM wynosi:

- **139 661 zł** z perspektywy płatnika publicznego;
- **139 545 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 9. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (analiza podstawowa; PPP).



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii styrypentolem wynosi 0,75 QALY. Całkowite koszty są wyższe o 105 tys. zł w ramieniu otrzymującym produkt Diacomit®.

1.5.2.3. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego VPA + CLB + STP lub VPA + CLB + LEV w leczeniu ciężkiej mio-

klonicznej padaczki niemowląt, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania produktu Diacomit® zamiast lewetyracetamu, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (analiza podstawowa).

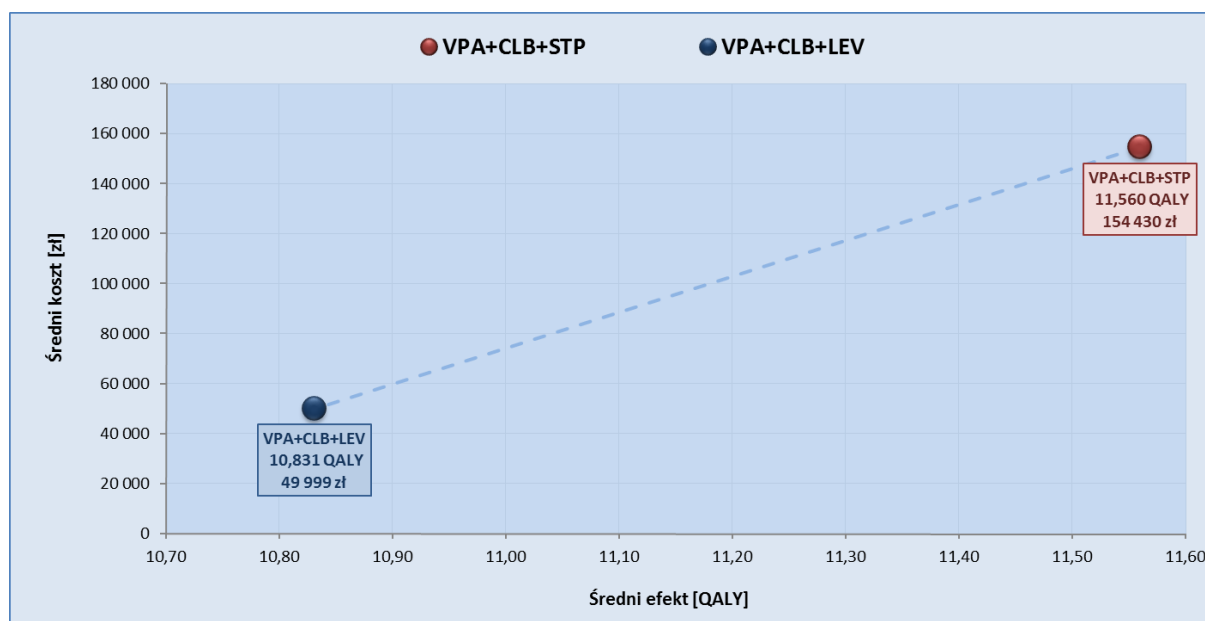
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
VPA + CLB + STP	154 430	11,560	104 431	0,728	143 396
VPA + CLB + LEV	49 999	10,831			
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
VPA + CLB + STP	176 431	11,560	104 280	0,728	143 188
VPA + CLB + LEV	72 150	10,831			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP) zamiast schematu VPA + CLB + LEV wynosi:

- **143 396 zł** z perspektywy płatnika publicznego;
- **143 188 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (analiza podstawowa; PPP).



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii styrypentolem wynosi 0,73 QALY. Całkowite koszty są wyższe o 104 tys. zł (PPP; PPP+P) w ramieniu otrzymującym produkt Diacomit®.

1.5.3. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Diacomit® (opakowania 60 kaps./sasz. × 250 mg oraz 60 kaps./sasz. × 500 mg), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora (VPA + CLB) jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (125 955 zł/QALY).

W obliczeniach cen progowych założono, że cena netto jednostki substancji czynnej (mg) jest jednako dla każdego z produktów. Przyjęcie założenia wiążącego ceny poszczególnych rodzajów opakowań styrypentolu było konieczne, gdyż gwarantowało uzyskanie jednoznacznego wyniku analizy progowej (w modelu uwzględniano stosowanie zarówno kapsułek 250 i 500 mg, zatem przyjęcie cen poszczególnych opakowań jako niezależnych od siebie prowadziłoby do uzyskania wielu kombinacji progowych cen). W każdym wariancie AW zakładano, podobnie jak w analizie podstawowej, że podstawę limitu w grupie styrypentolu będzie wyznaczać opakowanie 60 kaps. × 500 mg.

1.5.3.1. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB

Wyniki analizy progowej ceny produktu Diacomit®, dla porównania schematów VPA + CLB + STP i VPA + CLB, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Oszacowanie cen progowych produktu Diacomit® (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB).

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto produktu Diacomit® [zł]			
	60 kaps. a 250 mg (butelka)	60 kaps. a 500 mg (butelka)	60 kaps. a 250 mg (saszetka)	60 kaps. a 500 mg (saszetka)
Płatnika publicznego (PPP)	743,96	1 487,92	743,96	1 487,92
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	741,91	1 483,82	741,91	1 483,82

Cena zbytu netto produktu leczniczego Diacomit® (250 mg / 500 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania VPA + CLB + STP zamiast VPA + CLB, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi 743,96 zł / 1 487,92 zł (PPP) oraz 741,91 zł / 1 483,82 zł (PPP+P).

1.5.3.2. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM

Wyniki analizy progowej ceny produktu Diacomit®, dla porównania schematów VPA + CLB + STP i VPA + CLB + TPM, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Oszacowanie cen progowych produktu Diacomit® (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM).

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto produktu Diacomit® [zł]			
	60 kaps. a 250 mg (butelka)	60 kaps. a 500 mg (butelka)	60 kaps. a 250 mg (saszetka)	60 kaps. a 500 mg (saszetka)
Płatnika publicznego (PPP)	593,11	1 186,22	593,11	1 186,22
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	591,24	1 182,48	591,24	1 182,48

Cena zbytu netto produktu leczniczego Diacomit® (250 mg / 500 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastąpienia topiramatu styrypentolem, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi 593,11 zł / 1 186,22 zł (PPP) oraz 591,24 zł / 1 182,48 zł (PPP+P).

1.5.3.3. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV

Wyniki analizy progowej ceny produktu Diacomit®, dla porównania schematów VPA + CLB + STP i VPA + CLB + LEV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Oszacowanie cen progowych produktu Diacomit® (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV).

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto produktu Diacomit® [zł]			
	60 kaps. a 250 mg (butelka)	60 kaps. a 500 mg (butelka)	60 kaps. a 250 mg (saszetka)	60 kaps. a 500 mg (saszetka)
Płatnika publicznego (PPP)	578,05	1 156,10	578,05	1 156,10
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	576,66	1 153,32	576,66	1 153,32

Cena zbytu netto produktu leczniczego Diacomit® (250 mg / 500 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastąpienia lewetyracetamu styrypentolem, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi 578,05 zł / 1 156,10 zł (PPP) oraz 576,66 zł / 1 153,32 zł (PPP+P).

1.6. Analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy inkrementalnej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub inne założenia, przedstawione w dalszej części rozdziału.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.6.1. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 62. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Roczna stopa dyskontowa	Koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2010.
		koszty – 5%; wyniki – 0%	
		koszty – 0%; wyniki – 0%	
Horizont analizy	Dożywotni, maksymalnie do osiągnięcia 100 r.ż.	Dożywotni, max. do osiągnięcia 75 r.ż.	Maksymalny wiek chorych w badaniach klinicznych (Catarino 2011)
		Pośredni, 5 lat	Najdłuższa obserwacja w badaniach klinicznych ze styrypentolem (Thanh 2002)
		Pośredni, 10 lat	Okres, w którym u większości chorych nie dochodzi jeszcze do stabilizacji choroby i ewentualne korzyści kliniczne ze stosowania styrypentolu są największe
Wiek początkowy chorych	3 lata	9,2 lat	Zgodnie z badaniem STICLO - odpowiada sytuacji późnego włączenia terapii styrypentolem.
Masa ciała chorych	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 3)	Minimalna (na podstawie IQR / 95% CI, zmienna tabelaryczna - Tabela 3)	Brak dokładnych danych dla polskiej populacji z zespołem Dravet - możliwa duża zmienność ze względu na niską liczebność.
		Maksymalna (na podstawie IQR / 95% CI, zmienna tabelaryczna - Tabela 3)	
Ocena przeżycia całkowitego u chorych w wieku < 18 r. ż.	Zmienna tabelaryczna: na podst. badania Skluzacek 2011	SMR = 7,54 (Berg 2004)	Śmiertelność u dzieci z zespołem Dravet raportowana w niektórych źródłach wydaje się być wyższa, niż przyjęta w analizie podstawowej.
		SMR = 6,4 (Sillanpää 2010)	
		Roczne prawdopodobieństwo zgonu (2,37%) z modelu kanadyjskiego (PeriPharm 2013)	Ocena wpływu założenia o stałym w czasie prawdopodobieństwie zgonu.
		Model Weibulla (Skluzacek 2011)	Korekta mająca ocenić znaczenie skokowej zmiany parametru (brak zgonów w niektórych przedziałach wiekowych) dla wyniku analizy.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Ocena przeżycia całkowitego u chorych w wieku ≥ 18 r. ż.	Zmienna tabelaryczna: hazard zgonu = 3,2/1000 (<i>Sillanpää 2010</i>)	hazard zgonu = 2,9/1000 (<i>Sillanpää 2010</i>)	Zakres zmienności dla wartości w badaniu <i>Sillanpää 2010</i>
		hazard zgonu = 3,5/1000 (<i>Sillanpää 2010</i>)	
		SMR = 6,4 (<i>Sillanpää 2010</i>)	Śmiertelność w analizowanej populacji może być wyższa, niż zgodnie z konserwatywnym założeniem w analizie podstawowej.
		SMR = 1,7 (<i>Callaghan 2014</i>)	Ocena wpływu na wynik minimalnej wartości podwyższonej śmiertelności w zespole Dravet.
		SMR = 3,1 (<i>Chin 2011</i>)	
Roczne prawdopodobieństwo zgonu (2,37%) z modelu kanadyjskiego (<i>PeriPharm 2013</i>)	Ocena wpływu założenia o stałym w czasie prawdopodobieństwie zgonu.		
Skuteczność strypentolu	Odpowiedź na leczenie: 71,4% Całkowite ustąpienie napadów: 42,9% (<i>STICLO Francja</i>)	Oszacowanie minimalne: Odpowiedź na leczenie: 52,1% Całkowite ustąpienie napadów: 21,9%	<i>STICLO Francja</i> , 95% LCL
		Oszacowanie maksymalne: Odpowiedź na leczenie: 90,7% Całkowite ustąpienie napadów: 65,9%	<i>STICLO Francja</i> , 95% UCL
		Oszacowanie alternatywne z uwzględnieniem dodatkowych badań: Odpowiedź na leczenie: 69,7% Całkowite ustąpienie napadów: 36,4%	<i>STICLO Francja</i> , <i>STICLO Włochy</i>
Skuteczność długookresowa strypentolu	Zmienna tabelaryczna (Tabela 10, Tabela 76) (<i>STICLO Francja</i> – faza przedłużona)	Minimalne tempo utraty efektu: Zmienna tabelaryczna (Tabela 76)	<i>STICLO Francja</i> (faza przedłużona), 95% LCL
		Maksymalne tempo utraty efektu: Zmienna tabelaryczna (Tabela 76)	<i>STICLO Francja</i> (faza przedłużona), 95% UCL
Użyteczności stanów zdrowia	SF: 0,699 NSF: 0,605 NAC: 0,393 (do 5 r.ż.); 0,427 (> 5 r.ż.)	Oszacowanie minimalne: SF: 0,596 NSF: 0,500 NAC: 0,100	Wybrane w oparciu o przegląd systematyczny (zob. Rozdział 1.3.11.1)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		Oszacowanie maksymalne: SF: 0,923 NSF: 0,874 NAC: 0,824	Wybrane w oparciu o przegląd systematyczny (zob. Rozdział 1.3.11.1)
		Alternatywne oszacowanie dla stanu NAC: NAC: 0,393 (do 5 r.ż.); 0,461 (> 5 r.ż.)	W badaniu <i>Verdian 2008</i> wyróżniono dwa stany (z różnymi wartościami użyteczności) zawierające się w definicji stanu NAC (braku odpowiedzi)
Ceny jednostkowe leków	Na podstawie komunikatów DGL NFZ (NFZ 22/01/2016)	Na podstawie Obwieszczenia MZ 23/12/2015	Dane pochodzące z komunikatów odzwierciedlają realne wydatki płatnika, w tym niektóre instrumenty RSS
Dawkowanie leków	Zgodnie z dawkowaniem w badaniach klinicznych	Wg charakterystyk produktów leczniczych	Zasadność testowania dawkowania opartego na ChPL wynika z faktu, że badania kliniczne obejmowały przede wszystkim pacjentów pediatrycznych, w związku z czym zużycie leków u dorosłych jest obciążone niepewnością
Pozostałe koszty (nielekowe)	Zmienna tabelaryczna (Tabela 45)	Zmienna tabelaryczna; na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i>	Na podstawie przeglądu badań kosztów choroby
		Zmienna tabelaryczna; na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001 i Beghi 2004</i>	Na podstawie alternatywnego zużycia zasobów odnalezione w literaturze
		Zmienna tabelaryczna; na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim	Założenia oryginalnego modelu farmakoekonomicznego produktu Diacomit® dostarczonego przez Wnioskodawcę
Uwzględnienie dodatkowego leku w stanie NSF	nie	tak	Przejście do stanu częściowej kontroli napadów (np. ze stanu SF) może wiązać się z koniecznością intensyfikacji leczenia

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;
- II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;
- III. Brak dyskontowania;
- IV. Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;
- V. Horyzont czasowy 5 lat;
- VI. Horyzont czasowy 10 lat;
- VII. Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;
- VIII. Dolny zakres masy ciała;
- IX. Górny zakres masy ciała;
- X. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): *Skuzacek 2011* + obniżony hazard z *Sillanpää 2010*;
- XI. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): *Skuzacek 2011* + podwyższony hazard z *Sillanpää 2010*;
- XII. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): *Skuzacek 2011* + SMR z *Callaghan 2014*;
- XIII. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): *Skuzacek 2011* + SMR z *Chin 2011*;
- XIV. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): SMR z *Skuzacek 2011*;
- XV. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): SMR z *Berg 2004* + hazard zgonu z *Sillanpää 2010*;
- XVI. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): prawdopodobieństwo zgonu z *DIAVEY*;
- XVII. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): prawdopodobieństwo zgonu z *DIAVEY* + hazard zgonu z *Sillanpää 2010*;
- XVIII. Ocena przeżycia chorych z obecnymi napadami (NAC/NSF): krzywa Weibulla na podstawie *Skuzacek 2011* + hazard zgonu z *Sillanpää 2010*;
- XIX. Minimalna skuteczność STP;
- XX. Maksymalna skuteczność STP;
- XXI. Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania *STICLO Włochy*;
- XXII. Skuteczność TPM/LEV z dodatkowym uwzględnieniem badań *Grosso 2005* i *Grosso 2005a*;
- XXIII. Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;
- XXIV. Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;
- XXV. Indeksy użyteczności – minimum (*Verdian 2008, EQ-5D*);

- XXVI. Indeksy użyteczności – maksimum (*Selai 2002*);
- XXVII. Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (*Verdian 2008*);
- XXVIII. Ceny jednostkowe leków wg Obwieszczenia MZ;
- XXIX. Dawkowanie leków wg ChPL;
- XXX. Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania *Majkowska-Zwolińska 2009*;
- XXXI. Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań *Guerrini 2001* i *Beghi 2004*;
- XXXII. Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim;
- XXXIII. Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF.

1.6.2. Wyniki analizy wrażliwości dla CUA

1.6.2.1. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB

1.6.2.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii VPA + CLB + STP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii VPA + CLB + STP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii VPA + CLB + STP,
- cen zbytu netto produktu Diacomit®, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 63. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Wariant podstawowy	154 430	49 825	104 604	11,560	10,619	0,941	111 167		743,96	1 487,92
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;	154 430	49 825	104 604	8,952	8,066	0,886	118 090	6%	700,66	1 401,32
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;	154 430	49 825	104 604	29,293	28,168	1,125	92 949	-16%	888,76	1 777,52
Brak dyskontowania;	332 000	188 102	143 898	29,293	28,168	1,125	127 864	15%	647,45	1 294,90
Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;	154 080	49 476	104 604	11,407	10,467	0,941	111 204	<1%	743,71	1 487,42
Horyzont czasowy 5 lat;	66 471	11 352	55 119	2,785	2,123	0,663	83 165	-25%	988,78	1 977,56
Horyzont czasowy 10 lat;	103 775	19 035	84 741	4,564	3,717	0,847	100 101	-10%	824,95	1 649,90
Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;	234 955	52 012	182 944	11,454	10,581	0,873	209 465	88%	396,35	792,70
Dolny zakres masy ciała;	140 065	49 820	90 245	11,560	10,619	0,941	95 907	-14%	860,48	1 720,96
Górny zakres masy ciała;	165 236	49 829	115 407	11,560	10,619	0,941	122 648	10%	674,86	1 349,72
Ocena przeżycia (AW X);	154 558	49 947	104 612	11,592	10,651	0,941	111 164	<1%	743,98	1 487,96
Ocena przeżycia (AW XI);	154 302	49 705	104 597	11,527	10,586	0,941	111 170	<1%	743,94	1 487,88
Ocena przeżycia (AW XII);	155 189	50 518	104 670	11,703	10,761	0,941	111 177	<1%	743,89	1 487,78
Ocena przeżycia (AW XIII);	154 211	49 562	104 649	11,397	10,456	0,941	111 238	<1%	743,49	1 486,98
Ocena przeżycia (AW XIV);	155 504	49 379	106 124	11,229	10,295	0,934	113 631	2%	727,90	1 455,80
Ocena przeżycia (AW XV);	157 215	51 157	106 059	11,845	10,911	0,934	113 524	2%	728,58	1 457,16
Ocena przeżycia (AW XVI);	131 311	36 093	95 218	8,359	7,423	0,935	101 807	-8%	812,12	1 624,24

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Ocena przeżycia (AW XVII);	136 131	40 526	95 605	9,513	8,564	0,949	100 714	-9%	820,97	1 641,94
Ocena przeżycia (AW XVIII);	152 644	48 864	103 780	11,346	10,405	0,941	110 330	-1%	749,57	1 499,14
Minimalna skuteczność STP;	120 341	49 825	70 516	11,227	10,619	0,609	115 848	4%	714,16	1 428,32
Maksymalna skuteczność STP;	189 907	49 825	140 081	11,908	10,619	1,289	108 672	-2%	760,86	1 521,72
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania <i>STICLO Włochy</i> ;	148 175	49 813	98 363	11,494	10,623	0,870	113 027	2%	731,83	1 463,66
Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	272 160	49 825	222 335	12,306	10,619	1,688	131 751	19%	628,44	1 256,88
Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	120 512	49 825	70 687	11,304	10,619	0,685	103 142	-7%	801,15	1 602,30
Indeksy użyteczności – minimum (<i>Verdian 2008</i> , EQ-5D);	154 430	49 825	104 604	4,317	2,539	1,778	58 825	-47%	1 401,32	2 802,64
Indeksy użyteczności – maksimum (<i>Selai 2002</i>);	154 430	49 825	104 604	20,972	20,662	0,310	337 251	203%	252,55	505,10
Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (<i>Verdian 2008</i>);	154 430	49 825	104 604	12,231	11,368	0,864	121 115	9%	683,28	1 366,56
Ceny jednostkowe leków wg komunikatów NFZ;	153 072	48 462	104 610	11,560	10,619	0,941	111 174	<1%	743,92	1 487,84
Dawkowanie leków wg ChPL;	158 557	52 076	106 482	11,560	10,619	0,941	113 162	2%	731,21	1 462,42
Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i> ;	149 125	44 675	104 449	11,560	10,619	0,941	111 003	<1%	744,93	1 489,86
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001</i> i <i>Beghi 2004</i> ;	158 725	55 804	102 921	11,560	10,619	0,941	109 378	-2%	754,45	1 508,90
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim;	176 396	74 421	101 975	11,560	10,619	0,941	108 373	-3%	760,35	1 520,70

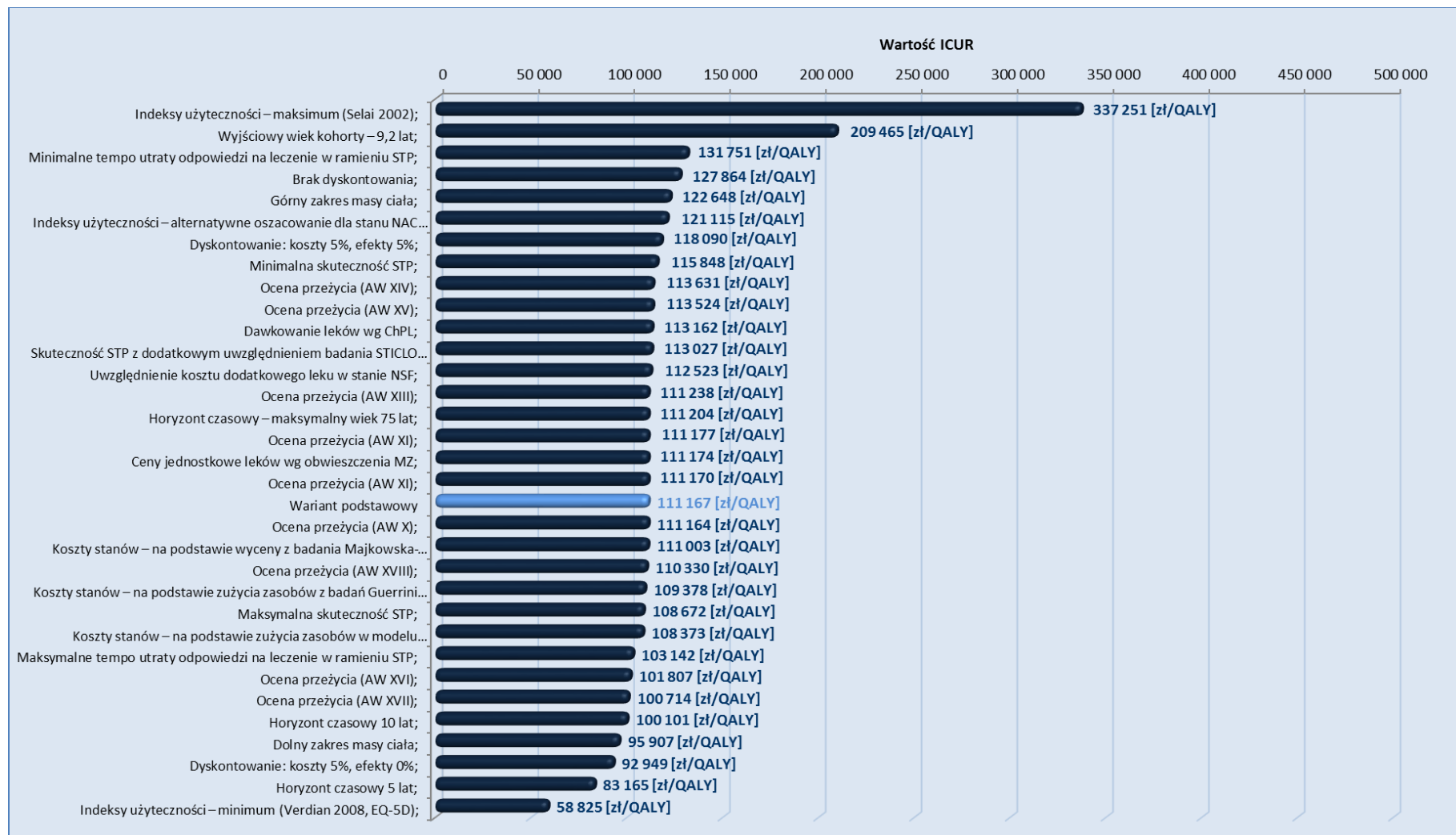
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF;	155 745	49 864	105 881	11,560	10,619	0,941	112 523	1%	736,00	1 472,00

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

Rozkład wartości wskaźnika ICUR w analizie wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 11. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości przypadków były niewielkie i tylko w 2 przypadkach wartość ta była istotnie większa, niż w wariancie podstawowym. Maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 337,3 tys. zł/QALY, a najniższa - 58,8 tys. zł/QALY. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.2.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 64. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Wariant podstawowy	176 431	72 007	104 424	11,560	10,619	0,941	110 975		741,91	1 483,82
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;	176 431	72 007	104 424	8,952	8,066	0,886	117 885	6%	698,82	1 397,64
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;	176 431	72 007	104 424	29,293	28,168	1,125	92 788	-16%	885,97	1 771,94
Brak dyskontowania;	435 355	291 370	143 985	29,293	28,168	1,125	127 941	15%	644,37	1 288,74
Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;	175 868	71 445	104 422	11,407	10,467	0,941	111 011	<1%	741,66	1 483,32
Horyzont czasowy 5 lat;	69 125	14 485	54 640	2,785	2,123	0,663	82 443	-26%	989,92	1 979,84
Horyzont czasowy 10 lat;	108 718	24 295	84 423	4,564	3,717	0,847	99 726	-10%	823,79	1 647,58
Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;	261 974	78 047	183 927	11,454	10,581	0,873	210 591	90%	390,61	781,22
Dolny zakres masy ciała;	161 738	71 989	89 749	11,560	10,619	0,941	95 379	-14%	860,25	1 720,50

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Górny zakres masy ciała;	187 483	72 019	115 465	11,560	10,619	0,941	122 709	11%	671,71	1 343,42
Ocena przeżycia (AW X);	176 633	72 202	104 431	11,592	10,651	0,941	110 972	<1%	741,93	1 483,86
Ocena przeżycia (AW XI);	176 230	71 814	104 416	11,527	10,586	0,941	110 978	<1%	741,89	1 483,78
Ocena przeżycia (AW XII);	177 611	73 121	104 490	11,703	10,761	0,941	110 985	<1%	741,84	1 483,68
Ocena przeżycia (AW XIII);	176 050	71 583	104 467	11,397	10,456	0,941	111 045	<1%	741,44	1 482,88
Ocena przeżycia (AW XIV);	177 045	71 135	105 910	11,229	10,295	0,934	113 401	2%	726,11	1 452,22
Ocena przeżycia (AW XV);	179 845	73 999	105 846	11,845	10,911	0,934	113 296	2%	726,79	1 453,58
Ocena przeżycia (AW XVI);	145 924	50 815	95 109	8,359	7,423	0,935	101 691	-8%	809,34	1 618,68
Ocena przeżycia (AW XVII);	153 467	57 943	95 524	9,513	8,564	0,949	100 629	-9%	817,95	1 635,90
Ocena przeżycia (AW XVIII);	174 148	70 545	103 603	11,346	10,405	0,941	110 142	-1%	747,47	1 494,94
Minimalna skuteczność STP;	142 369	72 007	70 362	11,227	10,619	0,609	115 595	4%	712,56	1 425,12
Maksymalna skuteczność STP;	211 886	72 007	139 879	11,908	10,619	1,289	108 515	-2%	758,54	1 517,08
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania <i>STICLO Włochy</i> ;	170 168	71 991	98 177	11,494	10,623	0,870	112 813	2%	729,95	1 459,90
Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	294 349	72 007	222 342	12,306	10,619	1,688	131 755	19%	625,83	1 251,66
Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	142 391	72 007	70 384	11,304	10,619	0,685	102 700	-7%	800,45	1 600,90
Indeksy użyteczności – minimum (<i>Verdian 2008, EQ-5D</i>);	176 431	72 007	104 424	4,317	2,539	1,778	58 723	-47%	1 397,27	2 794,54
Indeksy użyteczności – maksimum (<i>Selai 2002</i>);	176 431	72 007	104 424	20,972	20,662	0,310	336 668	203%	251,43	502,86

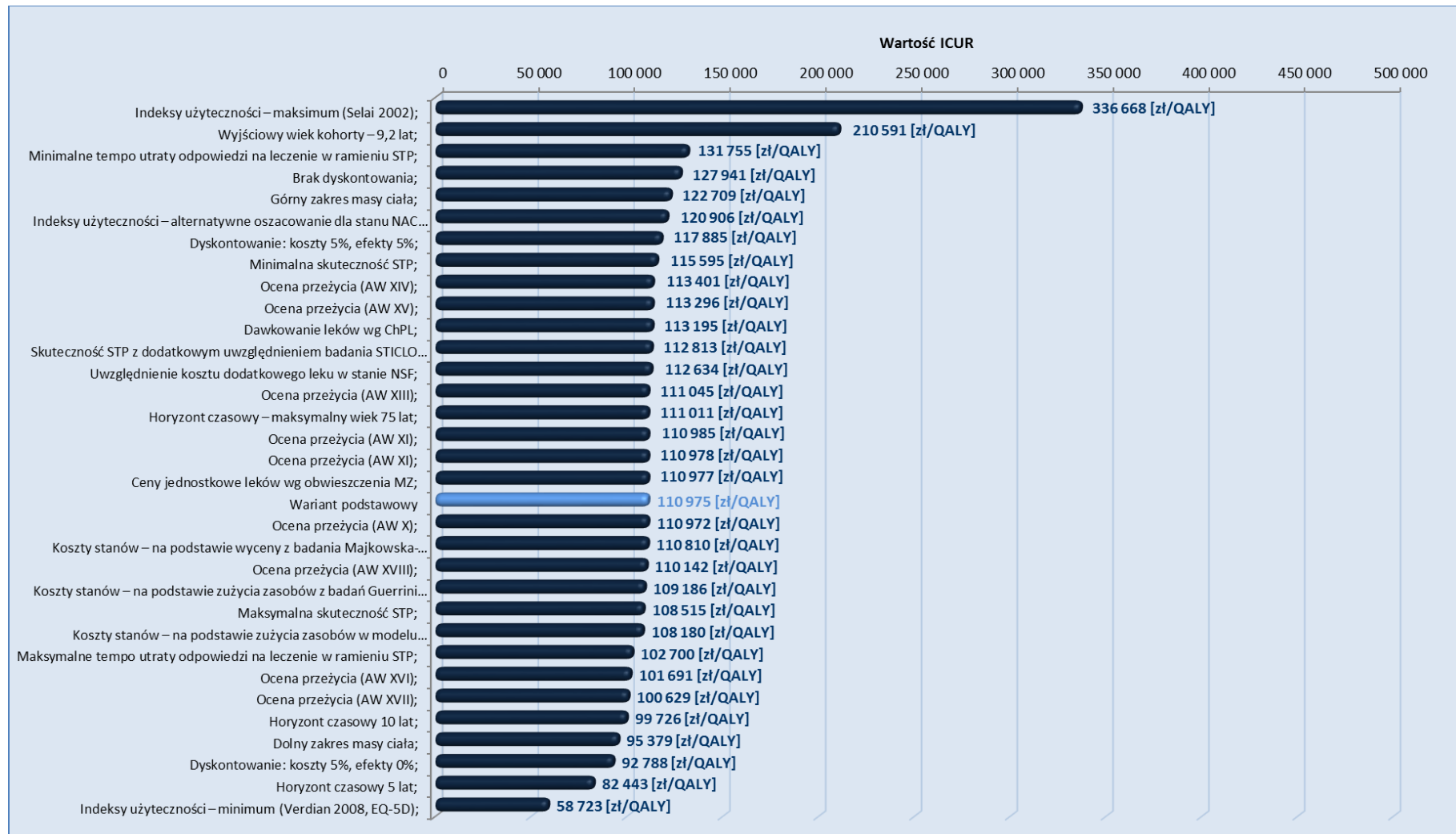
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (<i>Verdian 2008</i>);	176 431	72 007	104 424	12,231	11,368	0,864	120 906	9%	681,54	1 363,08
Ceny jednostkowe leków wg komunikatów NFZ;	175 090	70 664	104 425	11,560	10,619	0,941	110 977	<1%	741,90	1 483,80
Dawkowanie leków wg ChPL;	185 500	78 987	106 513	11,560	10,619	0,941	113 195	2%	727,90	1 455,80
Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i> ;	171 126	66 857	104 269	11,560	10,619	0,941	110 810	<1%	742,86	1 485,72
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001</i> i <i>Beghi 2004</i> ;	180 726	77 986	102 740	11,560	10,619	0,941	109 186	-2%	752,35	1 504,70
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim;	198 396	96 603	101 794	11,560	10,619	0,941	108 180	-3%	758,21	1 516,42
Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF;	178 040	72 055	105 985	11,560	10,619	0,941	112 634	1%	732,22	1 464,44

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY),

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY).

Rozkład wartości wskaźnika ICUR w analizie wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP+P).



Podobnie, przy perspektywie wspólnej (PPP+P), analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości przypadków były niewielkie i tylko w 2 przypadkach wartość ta była istotnie większa, niż w wariancie podstawowym. Maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 336,7 tys. zł/QALY, a najniższa - 58,7 tys. zł/QALY. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.2.2. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM

1.6.2.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii VPA + CLB + STP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii VPA + CLB + STP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii VPA + CLB + STP,
- cen zbytu netto produktu Diacomit®, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 65. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + TPM [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + TPM [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Wariant podstawowy	154 430	49 617	104 813	11,560	10,809	0,750	139 661		593,11	1 186,22
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;	154 430	49 617	104 813	8,952	8,254	0,698	150 175	8%	552,01	1 104,02
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;	154 430	49 617	104 813	29,293	28,368	0,925	113 287	-19%	730,28	1 460,56
Brak dyskontowania;	332 000	187 929	144 070	29,293	28,368	0,925	155 719	11%	532,28	1 064,56
Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;	154 080	49 268	104 812	11,407	10,657	0,750	139 712	<1%	592,90	1 185,80
Horyzont czasowy 5 lat;	66 471	11 132	55 339	2,785	2,310	0,475	116 383	-17%	710,44	1 420,88
Horyzont czasowy 10 lat;	103 775	18 818	84 958	4,564	3,906	0,658	129 111	-8%	641,31	1 282,62
Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;	234 955	52 264	182 691	11,454	10,742	0,712	256 690	84%	324,73	649,46
Dolny zakres masy ciała;	140 065	49 555	90 509	11,560	10,809	0,750	120 602	-14%	686,10	1 372,20
Górny zakres masy ciała;	165 236	49 658	115 578	11,560	10,809	0,750	154 006	10%	538,25	1 076,50
Ocena przeżycia (AW X);	154 558	49 738	104 820	11,592	10,842	0,751	139 656	<1%	593,13	1 186,26
Ocena przeżycia (AW XI);	154 302	49 497	104 805	11,527	10,777	0,750	139 667	<1%	593,08	1 186,16
Ocena przeżycia (AW XII);	155 189	50 310	104 878	11,703	10,952	0,751	139 662	<1%	593,10	1 186,20
Ocena przeżycia (AW XIII);	154 211	49 353	104 857	11,397	10,647	0,750	139 748	<1%	592,74	1 185,48
Ocena przeżycia (AW XIV);	155 504	49 159	106 344	11,229	10,483	0,746	142 639	2%	580,85	1 161,70
Ocena przeżycia (AW XV);	157 215	50 937	106 279	11,845	11,099	0,746	142 505	2%	581,39	1 162,78
Ocena przeżycia (AW XVI);	131 311	35 914	95 397	8,359	7,618	0,741	128 742	-8%	643,06	1 286,12

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + TPM [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + TPM [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Ocena przeżycia (AW XVII);	136 131	40 352	95 779	9,513	8,759	0,754	127 094	-9%	651,35	1 302,70
Ocena przeżycia (AW XVIII);	152 644	48 656	103 988	11,346	10,595	0,750	138 618	-1%	597,54	1 195,08
Minimalna skuteczność STP;	120 341	49 617	70 724	11,227	10,809	0,418	169 114	21%	491,07	982,14
Maksymalna skuteczność STP;	189 907	49 617	140 289	11,908	10,809	1,099	127 705	-9%	648,28	1 296,56
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania <i>STICLO Włochy</i> ;	148 175	49 617	98 558	11,494	10,809	0,685	143 951	3%	575,51	1 151,02
Skuteczność TPM z uwzględnieniem dodatkowych badań;	154 430	49 666	104 763	11,560	10,780	0,780	134 393	-4%	616,22	1 232,44
Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	272 160	49 617	222 543	12,306	10,809	1,497	148 655	6%	557,31	1 114,62
Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	120 512	49 617	70 895	11,304	10,809	0,495	143 265	3%	578,37	1 156,74
Indeksy użyteczności – minimum (<i>Verdian 2008</i> , EQ-5D);	154 430	49 617	104 813	4,317	2,883	1,434	73 085	-48%	1 129,86	2 259,72
Indeksy użyteczności – maksimum (<i>Selai 2002</i>);	154 430	49 617	104 813	20,972	20,716	0,256	409 646	193%	209,16	418,32
Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (<i>Verdian 2008</i>);	154 430	49 617	104 813	12,231	11,557	0,675	155 386	11%	533,86	1 067,72
Ceny jednostkowe leków wg komunikatów NFZ;	153 072	48 251	104 821	11,560	10,809	0,750	139 672	<1%	593,06	1 186,12
Dawkowanie leków wg ChPL;	158 557	52 154	106 403	11,560	10,809	0,750	141 781	2%	584,23	1 168,46
Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i> ;	149 125	44 448	104 677	11,560	10,809	0,750	139 480	<1%	593,95	1 187,90
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001</i> i <i>Beghi 2004</i> ;	158 725	55 389	103 336	11,560	10,809	0,750	137 694	-1%	602,31	1 204,62

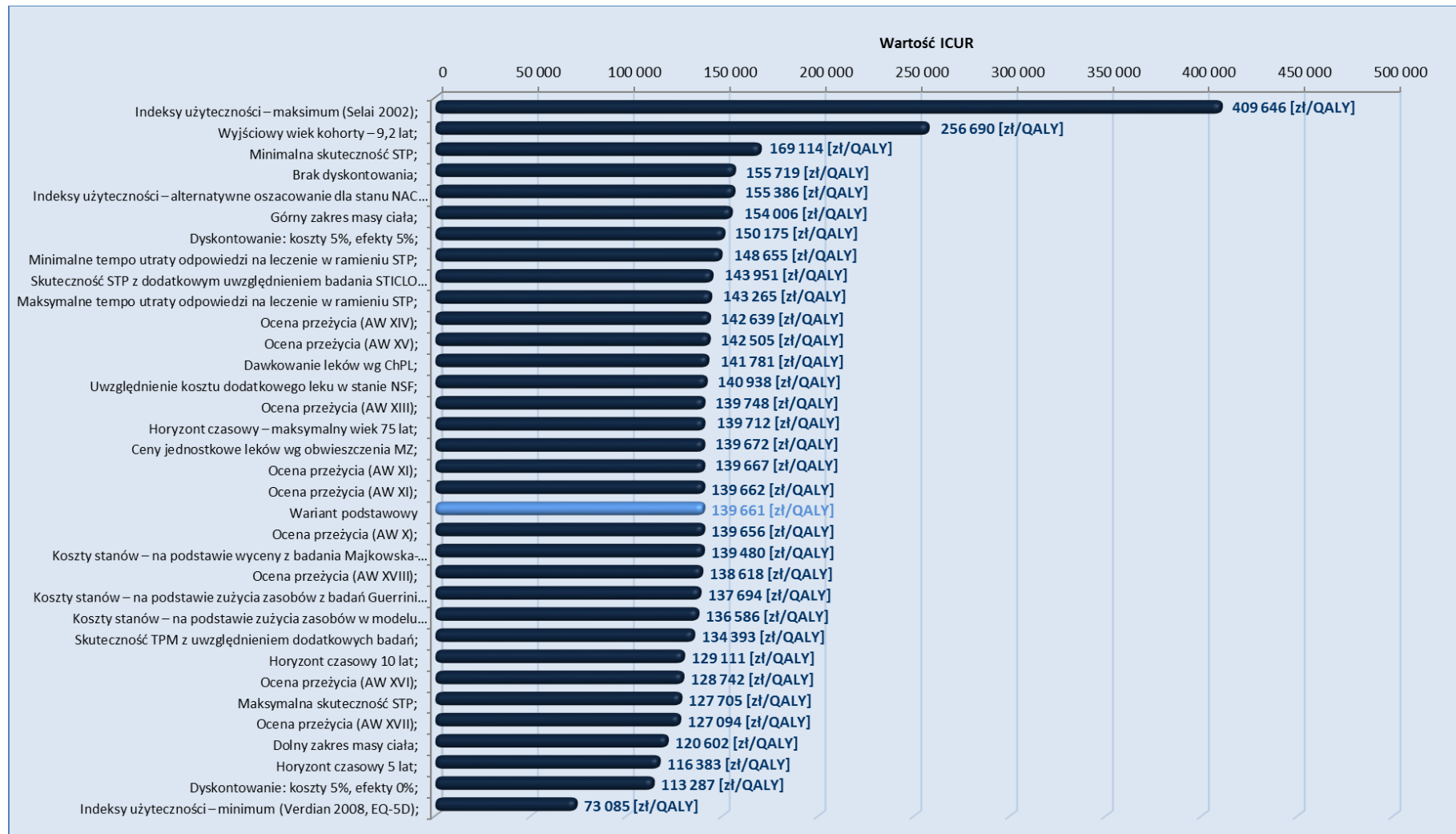
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + TPM [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + TPM [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim;	176 396	73 891	102 505	11,560	10,809	0,750	136 586	-2%	607,49	1 214,98
Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF;	155 745	49 974	105 771	11,560	10,809	0,750	140 938	1%	587,13	1 174,26

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

** Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

Rozkład wartości wskaźnika ICUR w analizie wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości przypadków były niewielkie i tylko w 2 przypadkach wartość ta była istotnie większa, niż w wariancie podstawowym. Maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 409,6 tys. zł/QALY, a najniższa - 73,1 tys. zł/QALY. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.2.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 66. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + TPM [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + TPM [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Wariant podstawowy	176 431	71 705	104 725	11,560	10,809	0,750	139 545		591,24	1 182,48
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;	176 431	71 705	104 725	8,952	8,254	0,698	150 049	8%	550,31	1 100,62
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;	176 431	71 705	104 725	29,293	28,368	0,925	113 193	-19%	727,72	1 455,44
Brak dyskontowania;	435 355	291 127	144 229	29,293	28,368	0,925	155 890	12%	529,33	1 058,66
Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;	175 868	71 143	104 724	11,407	10,657	0,750	139 595	<1%	591,03	1 182,06
Horyzont czasowy 5 lat;	69 125	14 165	54 960	2,785	2,310	0,475	115 586	-17%	711,84	1 423,68
Horyzont czasowy 10 lat;	108 718	23 980	84 738	4,564	3,906	0,658	128 778	-8%	640,33	1 280,66
Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;	261 974	78 630	183 344	11,454	10,742	0,712	257 607	85%	320,16	640,32
Dolny zakres masy ciała;	161 738	71 579	90 159	11,560	10,809	0,750	120 135	-14%	685,73	1 371,46
Górny zakres masy ciała;	187 483	71 788	115 695	11,560	10,809	0,750	154 162	10%	535,35	1 070,70
Ocena przeżycia (AW X);	176 633	71 901	104 733	11,592	10,842	0,751	139 539	<1%	591,27	1 182,54
Ocena przeżycia (AW XI);	176 230	71 512	104 718	11,527	10,777	0,750	139 550	<1%	591,22	1 182,44
Ocena przeżycia (AW XI);	177 611	72 820	104 791	11,703	10,952	0,751	139 545	<1%	591,24	1 182,48
Ocena przeżycia (AW XIII);	176 050	71 281	104 769	11,397	10,647	0,750	139 631	<1%	590,88	1 181,76

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + TPM [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + TPM [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Ocena przeżycia (AW XIV);	177 045	70 816	106 229	11,229	10,483	0,746	142 484	2%	579,21	1 158,42
Ocena przeżycia (AW XV);	179 845	73 681	106 165	11,845	11,099	0,746	142 352	2%	579,74	1 159,48
Ocena przeżycia (AW XVI);	145 924	50 553	95 372	8,359	7,618	0,741	128 708	-8%	640,58	1 281,16
Ocena przeżycia (AW XVII);	153 467	57 689	95 778	9,513	8,759	0,754	127 092	-9%	648,66	1 297,32
Ocena przeżycia (AW XVIII);	174 148	70 244	103 905	11,346	10,595	0,750	138 507	-1%	595,63	1 191,26
Minimalna skuteczność STP;	142 369	71 705	70 663	11,227	10,809	0,418	168 969	21%	489,38	978,76
Maksymalna skuteczność STP;	211 886	71 705	140 181	11,908	10,809	1,099	127 606	-9%	646,09	1 292,18
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania <i>STICLO Włochy</i> ;	170 168	71 705	98 462	11,494	10,809	0,685	143 811	3%	573,83	1 147,66
Skuteczność TPM z uwzględnieniem dodatkowych badań;	176 431	71 766	104 665	11,560	10,780	0,780	134 267	-4%	614,31	1 228,62
Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	294 349	71 705	222 643	12,306	10,809	1,497	148 722	7%	554,77	1 109,54
Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	142 391	71 705	70 686	11,304	10,809	0,495	142 843	2%	577,95	1 155,90
Indeksy użyteczności – minimum (<i>Verdian 2008, EQ-5D</i>);	176 431	71 705	104 725	4,317	2,883	1,434	73 024	-48%	1 125,24	2 250,48
Indeksy użyteczności – maksimum (<i>Selai 2002</i>);	176 431	71 705	104 725	20,972	20,716	0,256	409 304	193%	207,46	414,92
Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (<i>Verdian 2008</i>);	176 431	71 705	104 725	12,231	11,557	0,675	155 256	11%	532,15	1 064,30
Ceny jednostkowe leków wg komunikatów NFZ;	175 090	70 360	104 730	11,560	10,809	0,750	139 551	<1%	591,21	1 182,42
Dawkowanie leków wg ChPL;	185 500	79 060	106 440	11,560	10,809	0,750	141 829	2%	581,65	1 163,30

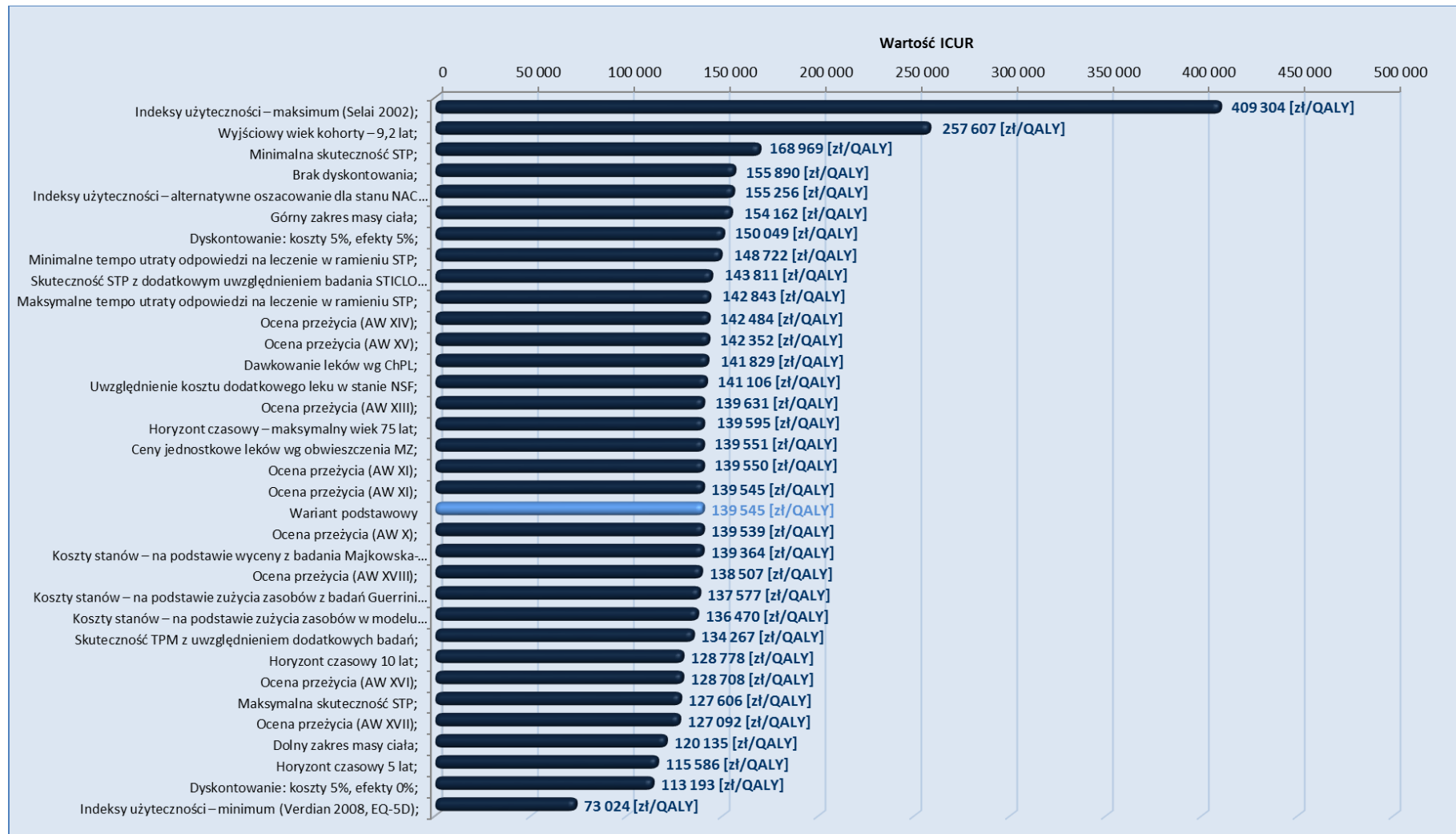
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + TPM [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + TPM [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i> ;	171 126	66 536	104 590	11,560	10,809	0,750	139 364	<1%	592,08	1 184,16
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001</i> i <i>Beghi 2004</i> ;	180 726	77 477	103 249	11,560	10,809	0,750	137 577	-1%	600,40	1 200,80
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim;	198 396	95 979	102 418	11,560	10,809	0,750	136 470	-2%	605,55	1 211,10
Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF;	178 040	72 142	105 897	11,560	10,809	0,750	141 106	1%	583,97	1 167,94

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY),

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY).

Rozkład wartości wskaźnika ICUR w analizie wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP+P).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości przypadków były niewielkie i tylko w 2 przypadkach wartość ta była istotnie większa, niż w wariancie podstawowym. Maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 409,3 tys. zł/QALY, a najniższa - 73,0 tys. zł/QALY. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.2.3. VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV

1.6.2.3.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii VPA + CLB + STP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii VPA + CLB + STP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii VPA + CLB + STP,
- cen zbytu netto produktu Diacomit®, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 67. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + LEV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + LEV [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Wariant podstawowy	154 430	49 999	104 431	11,560	10,831	0,728	143 396		578,05	1 156,10
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;	154 430	49 999	104 431	8,952	8,276	0,676	154 538	8%	537,16	1 074,32
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;	154 430	49 999	104 431	29,293	28,389	0,904	115 516	-19%	716,05	1 432,10
Brak dyskontowania;	332 000	188 310	143 690	29,293	28,389	0,904	158 942	11%	522,00	1 044,00
Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;	154 080	49 649	104 430	11,407	10,679	0,728	143 452	<1%	577,83	1 155,66
Horyzont czasowy 5 lat;	66 471	11 514	54 957	2,785	2,333	0,453	121 436	-15%	681,13	1 362,26
Horyzont czasowy 10 lat;	103 775	19 202	84 573	4,564	3,929	0,635	133 160	-7%	622,15	1 244,30
Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;	234 955	53 132	181 824	11,454	10,761	0,693	262 436	83%	319,35	638,70
Dolny zakres masy ciała;	140 065	49 880	90 185	11,560	10,831	0,728	123 834	-14%	668,33	1 336,66
Górny zakres masy ciała;	165 236	50 077	115 159	11,560	10,831	0,728	158 127	10%	524,94	1 049,88
Ocena przeżycia (AW X);	154 558	50 120	104 438	11,592	10,864	0,728	143 389	<1%	578,08	1 156,16
Ocena przeżycia (AW XI);	154 302	49 878	104 424	11,527	10,799	0,728	143 402	<1%	578,02	1 156,04
Ocena przeżycia (AW XII);	155 189	50 692	104 497	11,703	10,974	0,729	143 391	<1%	578,07	1 156,14
Ocena przeżycia (AW XIII);	154 211	49 735	104 476	11,397	10,669	0,728	143 489	<1%	577,68	1 155,36
Ocena przeżycia (AW XIV);	155 504	49 546	105 958	11,229	10,506	0,722	146 684	2%	565,28	1 130,56
Ocena przeżycia (AW XV);	157 215	51 323	105 892	11,845	11,122	0,723	146 538	2%	565,84	1 131,68
Ocena przeżycia (AW XVI);	131 311	36 281	95 030	8,359	7,638	0,721	131 782	-8%	628,40	1 256,80

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + LEV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + LEV [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Ocena przeżycia (AW XVII);	136 131	40 717	95 413	9,513	8,779	0,734	129 952	-9%	637,17	1 274,34
Ocena przeżycia (AW XVIII);	152 644	49 038	103 607	11,346	10,618	0,728	142 318	-1%	582,37	1 164,74
Minimalna skuteczność STP;	120 341	49 999	70 343	11,227	10,831	0,396	177 633	24%	468,99	937,98
Maksymalna skuteczność STP;	189 907	49 999	139 908	11,908	10,831	1,076	129 986	-9%	637,04	1 274,08
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania <i>STICLO Włochy</i> ;	148 175	49 978	98 198	11,494	10,769	0,724	135 559	-5%	611,09	1 222,18
Skuteczność LEV z uwzględnieniem dodatkowych badań;	154 430	50 018	104 412	11,560	10,824	0,735	142 001	-1%	583,68	1 167,36
Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	272 160	49 999	222 162	12,306	10,831	1,475	150 634	5%	550,29	1 100,58
Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	120 512	49 999	70 513	11,304	10,831	0,473	149 189	4%	556,24	1 112,48
Indeksy użyteczności – minimum (<i>Verdian 2008</i> , EQ-5D);	154 430	49 999	104 431	4,317	2,932	1,385	75 387	-47%	1 093,86	2 187,72
Indeksy użyteczności – maksimum (<i>Selai 2002</i>);	154 430	49 999	104 431	20,972	20,718	0,254	411 145	187%	210,06	420,12
Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (<i>Verdian 2008</i>);	154 430	49 999	104 431	12,231	11,579	0,653	160 011	12%	519,24	1 038,48
Ceny jednostkowe leków wg komunikatów NFZ;	153 072	48 635	104 437	11,560	10,831	0,728	143 403	<1%	578,01	1 156,02
Dawkowanie leków wg ChPL;	158 557	52 006	106 551	11,560	10,831	0,728	146 306	2%	566,13	1 132,26
Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i> ;	149 125	44 836	104 289	11,560	10,831	0,728	143 200	<1%	578,94	1 157,88
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001</i> i <i>Beghi 2004</i> ;	158 725	55 845	102 881	11,560	10,831	0,728	141 266	-1%	587,72	1 175,44
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów	176 396	74 387	102 008	11,560	10,831	0,728	140 069	-2%	593,15	1 186,30

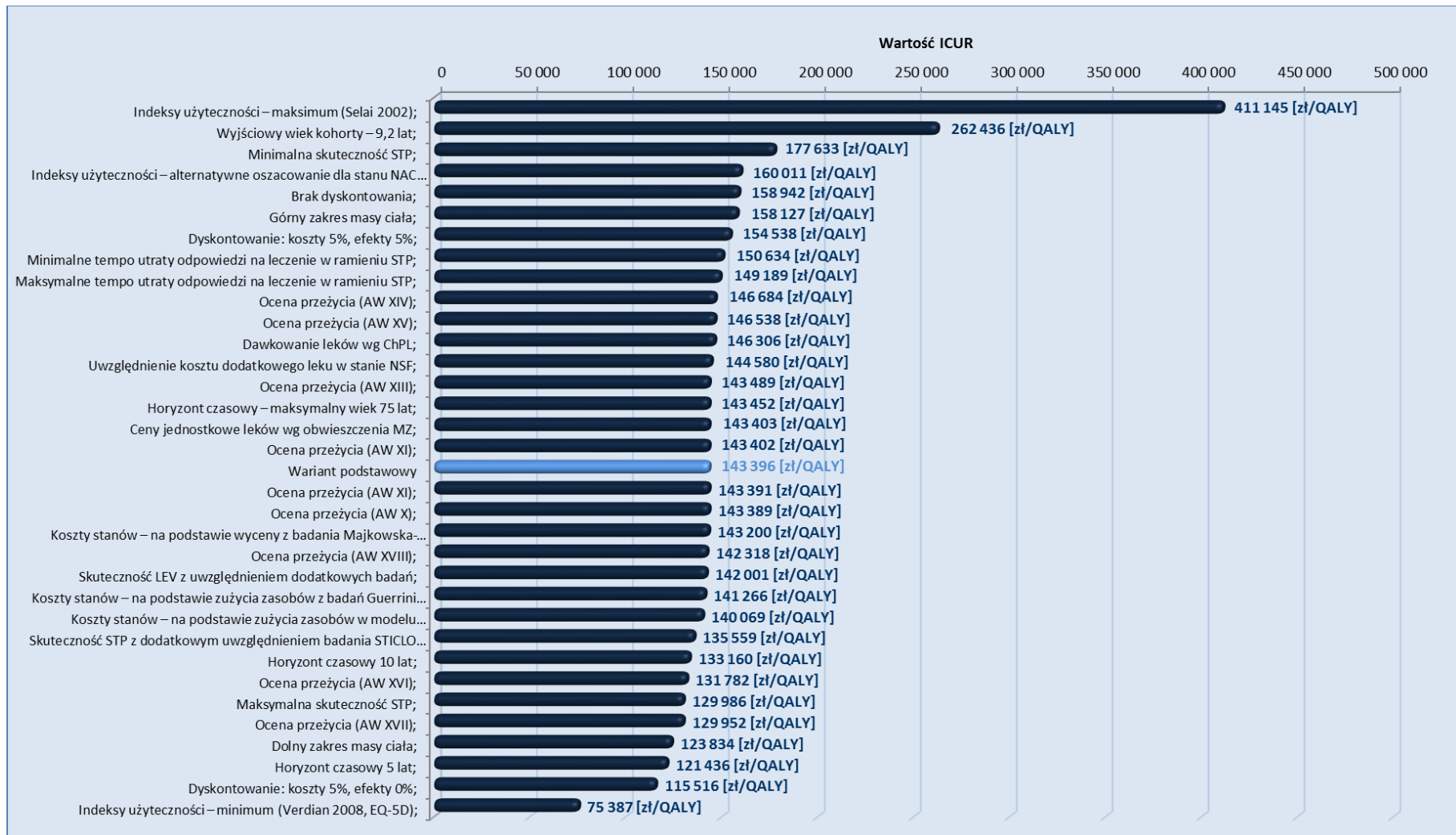
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + LEV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + LEV [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
w modelu kanadyjskim;										
Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF;	155 745	50 451	105 294	11,560	10,831	0,728	144 580	1%	572,67	1 145,34

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY),

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY).

Rozkład wartości wskaźnika ICUR w analizie wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 15. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości przypadków były niewielkie i tylko w 2 przypadkach wartość ta była istotnie większa, niż w wariancie podstawowym. Maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 411,1 tys. zł/QALY, a najniższa - 75,4 tys. zł/QALY. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.2.3.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 68. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + LEV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + LEV [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Wariant podstawowy	176 431	72 150	104 280	11,560	10,831	0,728	143 188		576,66	1 153,32
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;	176 431	72 150	104 280	8,952	8,276	0,676	154 315	8%	535,85	1 071,70
Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;	176 431	72 150	104 280	29,293	28,389	0,904	115 349	-19%	713,96	1 427,92
Brak dyskontowania;	435 355	291 565	143 790	29,293	28,389	0,904	159 053	11%	519,32	1 038,64
Horyzont czasowy – maksymalny wiek 75 lat;	175 868	71 588	104 279	11,407	10,679	0,728	143 244	<1%	576,44	1 152,88
Horyzont czasowy 5 lat;	69 125	14 611	54 514	2,785	2,333	0,453	120 457	-16%	683,43	1 366,86
Horyzont czasowy 10 lat;	108 718	24 429	84 289	4,564	3,929	0,635	132 713	-7%	621,76	1 243,52
Wyjściowy wiek kohorty – 9,2 lat;	261 974	79 722	182 253	11,454	10,761	0,693	263 055	84%	315,58	631,16
Dolny zakres masy ciała;	161 738	71 948	89 790	11,560	10,831	0,728	123 291	-14%	668,36	1 336,72
Górny zakres masy ciała;	187 483	72 283	115 200	11,560	10,831	0,728	158 182	10%	522,47	1 044,94
Ocena przeżycia (AW X);	176 633	72 346	104 288	11,592	10,864	0,728	143 182	<1%	576,69	1 153,38
Ocena przeżycia (AW XI);	176 230	71 957	104 273	11,527	10,799	0,728	143 195	<1%	576,63	1 153,26
Ocena przeżycia (AW XI);	177 611	73 265	104 346	11,703	10,974	0,729	143 184	<1%	576,68	1 153,36
Ocena przeżycia (AW XIII);	176 050	71 726	104 324	11,397	10,669	0,728	143 281	<1%	576,29	1 152,58

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + LEV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + LEV [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Ocena przeżycia (AW XIV);	177 045	71 269	105 777	11,229	10,506	0,722	146 433	2%	564,13	1 128,26
Ocena przeżycia (AW XV);	179 845	74 133	105 712	11,845	11,122	0,723	146 289	2%	564,67	1 129,34
Ocena przeżycia (AW XVI);	145 924	50 979	94 945	8,359	7,638	0,721	131 664	-8%	626,40	1 252,80
Ocena przeżycia (AW XVII);	153 467	58 113	95 354	9,513	8,779	0,734	129 871	-9%	634,94	1 269,88
Ocena przeżycia (AW XVIII);	174 148	70 688	103 460	11,346	10,618	0,728	142 117	-1%	580,94	1 161,88
Minimalna skuteczność STP;	142 369	72 150	70 218	11,227	10,831	0,396	177 319	24%	467,88	935,76
Maksymalna skuteczność STP;	211 886	72 150	139 736	11,908	10,831	1,076	129 825	-9%	635,21	1 270,42
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania <i>STICLO Włochy</i> ;	170 168	72 147	98 020	11,494	10,769	0,724	135 314	-5%	609,76	1 219,52
Skuteczność LEV z uwzględnieniem dodatkowych badań;	176 431	72 167	104 263	11,560	10,824	0,735	141 799	-1%	582,24	1 164,48
Minimalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	294 349	72 150	222 198	12,306	10,831	1,475	150 659	5%	547,94	1 095,88
Maksymalne tempo utraty odpowiedzi na leczenie w ramieniu STP;	142 391	72 150	70 241	11,304	10,831	0,473	148 612	4%	556,48	1 112,96
Indeksy użyteczności – minimum (<i>Verdian 2008, EQ-5D</i>);	176 431	72 150	104 280	4,317	2,932	1,385	75 278	-47%	1 089,83	2 179,66
Indeksy użyteczności – maksimum (<i>Selai 2002</i>);	176 431	72 150	104 280	20,972	20,718	0,254	410 551	187%	208,75	417,50
Indeksy użyteczności – alternatywne oszacowanie dla stanu NAC (<i>Verdian 2008</i>);	176 431	72 150	104 280	12,231	11,579	0,653	159 780	12%	517,92	1 035,84
Ceny jednostkowe leków wg komunikatów NFZ;	175 090	70 807	104 282	11,560	10,831	0,728	143 191	<1%	576,65	1 153,30
Dawkowanie leków wg ChPL;	185 500	78 880	106 620	11,560	10,831	0,728	146 401	2%	563,45	1 126,90

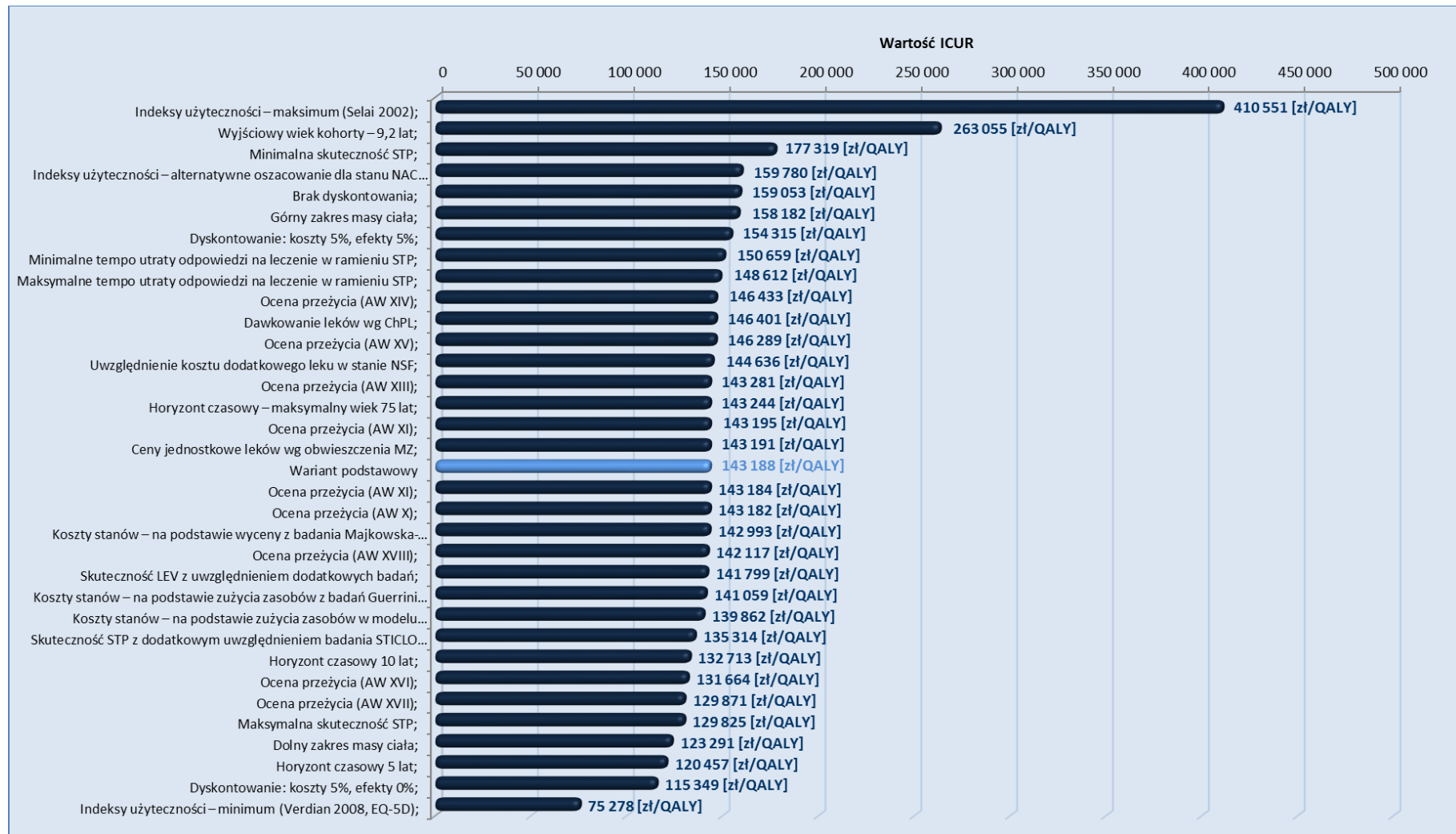
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – VPA + CLB + STP [zł]	Koszty – VPA + CLB + LEV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – VPA + CLB + STP [QALY]	Efekty – VPA + CLB + LEV [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
Koszty stanów – na podstawie wyceny z badania <i>Majkowska-Zwolińska 2009</i> ;	171 126	66 988	104 138	11,560	10,831	0,728	142 993	<1%	577,54	1 155,08
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów z badań <i>Guerrini 2001</i> i <i>Beghi 2004</i> ;	180 726	77 996	102 730	11,560	10,831	0,728	141 059	-1%	586,28	1 172,56
Koszty stanów – na podstawie zużycia zasobów w modelu kanadyjskim;	198 396	96 539	101 858	11,560	10,831	0,728	139 862	-2%	591,69	1 183,38
Uwzględnienie kosztu dodatkowego leku w stanie NSF;	178 040	72 705	105 335	11,560	10,831	0,728	144 636	1%	570,12	1 140,24

* Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 250 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

** Cena zbytu netto za opakowanie Diacomit® 60 kaps a 500 mg (dotyczy obu rodzajów opakowań – butelki i saszetki), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (125 955 zł/QALY)

Rozkład wartości wskaźnika ICUR w analizie wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP+P).



Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości przypadków były niewielkie i tylko w 2 przypadkach wartość ta była istotnie większa, niż w wariancie podstawowym. Maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 410,6 tys. zł/QALY, a najniższa - 75,3 tys. zł/QALY. Największą wrażliwość modelu zaobserwowano przy założeniu skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia. Generalnie można jednak wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.3. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono zakres zmienności dla poszczególnych składowych kosztu całkowitego oraz dla najważniejszych wyników zdrowotnych (QALY, czas odpowiedzi na leczenie), uzyskany w rozważanych wariantach analizy wrażliwości w horyzoncie dożywotnim (zob. *Tabela 62*).

1.6.3.1. Zestawienie kosztów

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztów w wariantach analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (zgodnie z §5, ust. 9, pkt. 3 Rozporządzenia MZ o wymaganiach minimalnych) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (PPP).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Styrypentol	min	72 134	-	-	-
	max	226 884	-	-	-
Inne leki przeciwpadaczkowe	min	13 203	14 968	14 835	15 186
	max	94 274	96 612	96 485	96 849
Świadczenia nielekowe	min	20 758	21 125	21 079	21 096
	max	91 039	91 489	91 445	91 461

Zakres zmienności składowych kosztu całkowitego z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta przedstawia Tabela 70.

Tabela 70. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (PPP+P).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Styrypentol	min	72 347	-	-	-
	max	227 555	-	-	-
Inne leki przeciwpadaczkowe	min	27 528	29 690	29 474	29 884
	max	197 195	199 881	199 682	200 104
Świadczenia nielekowe	min	20 758	21 125	21 079	21 096
	max	91 039	91 489	91 445	91 461

1.6.3.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

Zakres zmienności wyników zdrowotnych (zgodnie z §5, ust. 9, pkt. 3 Rozporządzenia MZ o wymaganiach minimalnych) w rozważanych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości.

Wyniki zdrowotne	zakres	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	min	4,317	2,539	2,883	2,932
	max	29,293	28,168	28,368	28,389
Czas trwania odpowiedzi [lata]	min	2,830	0,079	0,795	0,741
	max	7,210	0,103	0,924	1,065

1.7. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości styrypentolu nad topiramatem oraz nad lewetyracetamem, tj. zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (VPA + CLB + STP), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne (VPA + CLB + TPM; VPA + CLB + LEV), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację maksymalnych cen zbytu netto wnioskowanej technologii, przy których współczynnik CUR dla strategii VPA + CLB + STP nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii komparatorów.

Wyniki analizy, kolejno dla porównania z topiramatem i lewetyracetamem, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 72. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM.

Perspektywa	Wartość CUR [zł/QALY]		Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
	VPA + CLB + STP	VPA + CLB + TPM		
PPP	13 359,49	4 590,32	32,97	65,94
PPP+P	15 143,10	6 633,81	41,69	83,38

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

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

Tabela 73. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.

Perspektywa	Wartość CUR [zł/QALY]		Cena progowa Diacomit® 60 × 250 mg [zł] *	Cena progowa Diacomit® 60 × 500 mg [zł] **
	VPA + CLB + STP	VPA + CLB + LEV		
PPP	13 202,56	4 616,14	34,68	69,36
PPP+P	15 143,10	6 661,30	43,56	87,12

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

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

1.8. Dyskusja

Analiza została przeprowadzona w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania leku sierocego - styrypentolu (produkt leczniczy Diacomit®), w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (schemat VPA + CLB + STP) w leczeniu pacjentów z zespołem Dravet. W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*APD Diacomit® 2015*), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie walproinianu w skojarzeniu z klobazamem (schemat VPA + CLB), ale także terapie obejmujące te leki z topiramatem lub lewetyracetamem. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawowe leczenie w zespole Dravet polega na zastosowaniu samego walproinianu, a w przypadku nieskuteczności dołączenie klobazamu. Jeśli mimo stosowania obu leków choroba nadal nie jest kontrolowana, m.in. polskie wytyczne zalecają dołączenie trzeciego leku - styrypentolu (*PTND 2013*). Jednakże w polskich warunkach, lek ten obecnie jest dostępny jedynie na drodze importu docelowego i tylko dla chorych, którzy rozpoczęli terapię przed końcem 2013 roku. Nowo diagnozowani chorzy, zwykle we wczesnym wieku dziecięcym, kontynuują rozpoczęte nieskuteczne leczenie walproinianem i klobazamem lub mają dołączone inne, mniej skuteczne leki przeciwpadaczkowe: topiramate lub lewetyracetam, które w warunkach pełnej dostępności styrypentolu byłyby stosowane raczej w charakterze wcześniejszej linii. W opinii ekspertów klinicznych styrypentol należy traktować jako terapię ostatniej szansy, tzn. jeżeli ten lek w omawianym schemacie okaże się nieskuteczny, to prawdopodobieństwo skuteczności innych metod leczenia farmakologicznego jest niewielkie, nawet w sytuacji stosowania terapii wielolekowej (> 3 leków jednocześnie).

Wyjściowy wiek chorych w analizie przyjęto na poziomie minimalnego wieku chorych włączonych do badania *STICLO Francja*, który wyniósł 3 lata. Zasadność stosowania styrypentolu u jak najmłodszych dzieci wynika z badań klinicznych i została podsumowana w najnowszych wytycznych *International League Against Epilepsy (ILAE) Commission of Pediatrics* z 2015 r. W wytycznych podkreślono, że w przypadku chorych z zespołem Dravet korzystne jest wczesne podjęcie leczenia, a jedynym lekiem wymienianym jako skutecznie zmniejszający ilość napadów jest styrypentol podawany wraz z klobazamem i walproinianem (jakość dowodów wysoka, poziom rekomendacji A). Jednym z argumentów za jak najszybszym uzyskaniem kontroli objawów choroby jest szansa na uniknięcie, lub osłabienie upośledzenia umysłowego, rozwijającego się u większości chorych z zespołem Dravet (*Dravet 2011, van Dam 2013*). Wynika to przede wszystkim z naturalnego przebiegu choroby, w której nasilenie objawów występuje w okresie do ok. 5 lat (*Dravet 2011*). Należy zatem oczekiwać, że w warunkach ustabilizowania się rozpowszechnienia i dostępności terapii po początkowym okresie od wprowadze-

nia refundacji styrypentolu na zasadach ogólnych, a także wraz z postępującą poprawą w diagnozowaniu tego schorzenia, terapia z udziałem tego leku będzie wdrażana głównie u najmłodszych dzieci, które mogą uzyskać największą korzyść kliniczną ze stosowania styrypentolu.

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności dodania styrypentolu do standardowego schematu VPA + CLB, koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi – niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów - 111 tys. zł i nie przekracza progu opłacalności ustalonego dla technologii medycznych w Polsce. Podstawowe oszacowania współczynnika ICUR dla porównania ze schematami trójlekowymi (VPA + CLB + topiramát lub lewetyracetam) wynoszą około 140 tys. zł/QALY i nieznacznie przekraczają próg kosztowej efektywności.

W większości wariantów analizy wrażliwości, zmiana współczynnika ICUR względem wartości podstawowej była niewielka. W szczególności, w horyzoncie pośrednim – 5 i 10 lat, koszt dodatkowego QALY zmniejszał się o 10-25%, co w wybranych wariantach prowadziło do oszacowania niższego od ustalonego progu opłacalności wynoszącego 125 955 zł/QALY.

Znaczący wzrost wartości ICUR obserwowano, niezależnie od perspektywy kosztów i komparatora, jedynie w dwóch wariantach AW – przy założeniu wyższego wieku początkowego kohorty (9,2 lat) oraz maksymalnego wariantu użyteczności.

Ze względu na długi oczekiwany czas przeżycia chorych oraz fakt, że koszty leczenia ponoszone są dożywotnio, wpływ założenia alternatywnych wariantów dyskontowania na koszty całkowite i wyniki zdrowotne był znaczący, natomiast zmiana ICUR była niewielka (<20%).

W wariantach minimalnej i maksymalnej skuteczności długookresowej styrypentolu (tj. odpowiednio maksymalnego i minimalnego tempa utraty odpowiedzi na leczenie), współczynnik ICUR zmieniał się w dość wąskim zakresie <20%, przy czym koszt dodatkowego QALY wzrastał wraz ze spadkiem długookresowej skuteczności. Wynik ten może wydawać się mało intuicyjny, jednak jest bezpośrednią konsekwencją faktu, że wraz ze wzrostem skuteczności długookresowej czas leczenia styrypentolem odpowiednio się wydłuża (zgodnie z założeniem modelu, interwencja jest stosowana tak długo, jak długo utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tj. co najmniej częściowa kontrola napadów), a zużycie leku rośnie w czasie w wyniku stałego wzrostu masy ciała w populacji dzieci. Innymi słowy, koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego rośnie w kolejnych latach ze względu na wzrost bezwzględnego zużycia substancji czynnej.

Podsumowując, wyniki AW pozwalają wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

Biorąc pod uwagę niskie rozpowszechnienie rozważanego stanu klinicznego i wynikające z tego ograniczone dane kliniczne, za mocną stroną analizy ekonomicznej należy uznać wykorzystanie randomizowanego badania rejestracyjnego *STICLO Francja* jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów modelu – skuteczności krótko i długookresowej oraz dawkowania leku. Ze względu na brak badań RCT dowodzących skuteczności innych opcjonalnych terapii trójlekowych (z zastosowaniem topiramatu lub lewetyracetamu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem), porównanie z ww. komparatorami charakteryzuje się niższą wiarygodnością niż ocena opłacalności dodania styrypentolu do VPA + CLB.

Celem identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów, wykonano systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących zastosowania produktu Diacomit® (zob. Rozdział 1.4). Model farmakoekonomiczny wykorzystany w niniejszej analizie ma zbliżoną strukturę do modelu użytego w publikowanej analizie ekonomicznej produktu Diacomit®, przeprowadzonej dla warunków kanadyjskich (*Lachaine 2014, CADTH 2015*). Wyróżnione w modelu stany zdrowotne w wystarczającym stopniu opisują progresję choroby i ściśle odpowiadają punktom końcowym raportowanym w badaniach klinicznych – odpowiedzi na leczenie, w tym uzyskaniu stanu wolnego od napadów padaczki. W odróżnieniu od analizy kanadyjskiej, przeprowadzonej w horyzoncie pięcioletnim, podstawowy wariant niniejszej analizy uwzględnia horyzont dożywności. Ze względu na przewlekły charakter choroby i wynikające z tego długookresowe koszty, przyjęty horyzont dożywności jest zgodny z wytycznymi AOTMiT, jednak należy mieć świadomość ograniczeń wynikających z niedostatecznych danych dotyczących przebiegu choroby, w tym utrzymywania się skuteczności ocenianej interwencji, w populacji osób dorosłych. Wyniki publikowanych analiz wskazują na kosztową efektywność styrypentolu w warunkach kanadyjskich (*Lachaine 2014*) i czeskich (*Vocelka 2013*), jednak ze względu na niedostatecznie przedstawioną metodykę i wyniki ww. analiz, jak również nieznaną cenę styrypentolu, trudno odnieść te wyniki do polskich warunków. Wartość ICUR oszacowana przez wnioskodawcę w warunkach kanadyjskich nie odbiega znacząco od wyników niniejszej analizy (50 tys. \$ vs 110-140 tys. zł).

1.9. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących styrypentol z topiramatem i lewetyracetamem (wszystkie dodane do VPA + CLB)
- Dane dotyczące wyników klinicznych oraz zużycia zasobów w populacji osób dorosłych z zespołem Dravet są ograniczone, w związku z czym ekstrapolacja wyników na horyzont dożywotni wiąże się ze znacznym stopniem niepewności. Należy jednak zaznaczyć, że wartości wskaźnika ICUR uzyskiwane w krótkim horyzoncie czasowym (5-10 lat) były niższe o ok. 10-25% od obliczonych dla horyzontu dożywotniego, w kilku przypadkach zmieniając wnioskowanie o kosztowej-efektywności na korzyść produktu Diacomit®.
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych z zespołem Dravet, w związku z czym w modelu wykorzystano oszacowania dla jednostki chorobowej w największym stopniu zbliżonej do populacji docelowej (zespół Lennoxa-Gastauta; badanie *Verdian 2008*).

1.10. Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Diacomit® w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB + STP) w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny w wysokości 0,73-0,94 QALY) i bardziej kosztowną strategię (dyskontowany koszt inkrementalny równy 104-105 tys. zł) względem terapii skojarzonej z walproinianem i klobazamem (VPA + CLB) jak również innych schematów trójlekowych z dodaniem topiramatu (VPA + CLB + TPM) lub lewetyracetamu (VPA + CLB + LEV). Koszt dodatkowego QALY w przypadku dodania styrypentolu do VPA + CLB wynosi 111 tys. zł i znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Wartość ICUR dla styrypentolu w porównaniu z topiramatem i lewetyracetamem wynosi ok. 140 tys. zł/QALY i nieznacznie przekracza obowiązujący próg opłacalności. Należy zaznaczyć, że w opinii ekspertów klinicznych styrypentol należy traktować jako terapię ostatniej szansy, tzn. jeżeli ten lek w omawianym schemacie okaże się nieskuteczny, to prawdopodobieństwo skuteczności innych metod leczenia farmakologicznego jest niewielkie, a w warunkach pełnej dostępności styrypentolu, inne terapie trójlekowe byłyby stosowane raczej w charakterze wcześniejszej linii.

2. Piśmiennictwo

- AEK Diacomit® 2015** Kaczor P, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Homa M, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. Diacomit® (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem, w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet). Analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2015.
- Akiyama 2010** Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010, 51(6): 1043-1052.
- Ali 2014** Ali MAS, Elliott RA, Tata LJ. The direct medical costs of epilepsy in children and young people: A population-based study of health resource utilisation. *Epilepsy Res* 2014; 108(3):576-586
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Diacomit® 2015** Kaczor P, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Homa M, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. Diacomit® (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem, w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet). Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2015.
- Aras 2015** Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015; 44:104-109.
- Beghi 2004** Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F. Direct Cost of Medical Management of Epilepsy among Adults in Italy: A Prospective Cost-of-Illness Study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45(2):171-178
- Berg 2004** Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Smith SN, Beckerman B. Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Dec;158(12):1147-52.
- BIA Diacomit® 2015** Kaczor P, Wójcik R, Pawlik D, Serafin B. Diacomit® (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem, w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet). Analiza wpływu na budżet płatnika. Aestimo, Kraków 2015.
- Bolin 2012** Bolin K, Lundgren A, Berggren F, Kallén K. Epilepsy in Sweden: Health care costs and loss of productivity—A register-based approach. *Eur J Health Econ* 2012; 13(6):819-826
- Bolin 2014** Bolin K, Berggren F, Landtblom A-M. Regional variation in prevalence and healthcare utilization due to epilepsy in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2014
- Bolin 2015** Bolin K, Berggren F, Landtblom A-M. Prevalence and cost of epilepsy in Sweden—a register-based approach. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(1):37-44
- Brazier 2004** Brazier JE, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care* 2004;42:851–9.
- Brunklaus 2012** Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes G, Zuberi SM. Epilepsy related death in scn1a mutation positive dravet syndrome. AES 2012 Abstract Supplement - Epilepsy Currents Online. *Epilepsy Currents*: January/February, Vol. 13, No. s1, pp. 1-492.
- Brunklaus 2013** Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes G, Zuberi SM. Epilepsy related death in scn1a mutation positive dravet syndrome. *Epilepsy Currents* 2013 13 SUPPL. 1 (231).
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Stiripentol. Notice of Final Recommendation — October 16, 2014
Dostępne online pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0360_Diacomit_October_20_2014.pdf
Data ostatniego dostępu: 9 grudnia 2015 r.
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDR Pharmacoeconomic Review Report For Diacomit. Common Drug Review, April 2014. Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0360_diacomit_pe_report.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.10.2015 r.
- Callaghan 2014** Callaghan B, Choi H, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer DC, Hauser WA, French J. Increased mortality persists in an adult drug-resistant epilepsy prevalence cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Oct;85(10):1084-90. doi: 10.1136/jnnp-2013-307074. Epub 2014 Feb 19.
- Caraballo 2006** Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res.* 2006 Aug;70 Suppl

1:S231-8.

- Catarino 2011** Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, Woodward C, Davis MB, Smith SJ, Cross JH, Appleton RE, Yendle SC, McMahon JM, Bellows ST, Jacques TS, Zuberi SM, Koepp MJ, Martinian L, Scheffer IE, Thom M, Sisodiya SM. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain*. 2011 Oct;134(Pt 10):2982-3010.
- Chhun 2011** Chhun S, Troude P, Villeneuve N, Soufflet C, Napuri S, Motte J, Pouplard F, Alberti C, Helfen S, Pons G, Dulac O, Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: Continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure* 2011; 20(4):320-325.
- Chin 2011** Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, Peckham C, Ross EM, Scott RC. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1513-21.
- Chiron 2000** Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athys P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000; 356(9242):1638-1642
- Chiron 2007** Chiron C. SUDEP chez l'enfant. *Épilepsies* 2007; 19 (3) : 157-60.
- Choi 2008** Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, Wong JB. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA*. 2008; 300(21): 2497-505.
- ChPL Diacomit®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit® z dnia 30 lipca 2014 roku.
Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 grudzień 2015 rok.
- Clements 2013** Clements KM, Skornicki M, O'Sullivan AK. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):184-9.
- Coppola 2002** Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spana, M, Tortorella G, Veggiotti P, Viri M, Pascotto A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res*. 2002;49(1):45-48
- Cramer 2007** Cramer JA, Brandenburg NA, Xu X, Vera-Llonch M, Oster G. The impact of seizures and adverse effects on global health ratings. *Epilepsy Behav*. 2007;11(2):179-84.
- Czaplicka 2014** Czaplicka Barbara, Okrągły Janina. Interpelacja nr 29424 w sprawie refundacji leku Stiripentol stosowanego w leczeniu zespołu Dravet. Data wpływu: 05-11-2014. Data ogłoszenia: 27-11-2014 - posiedzenie nr 80. <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/interpelacja.xsp?typ=INT&nr=29424>.
- de Kinderen 2015** de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Wijnen BF, Postular D, Aldenkamp AP, Majoie MH, Evers SM. An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis. *Epilepsia*. 2015 [Epub ahead of print]
- De Zélivourt 2000** De Zélivourt M, Buteau L, Fagnani F, Jallon P. The contributing factors to medical cost of epilepsy: An estimation based on a French prospective cohort study of patients with newly diagnosed epileptic seizures (the CAROLE study). *Seizure* 2000; 9(2):88-95
- Dewhurst 2015** Dewhurst E, Novakova B, Reuber M. A prospective service evaluation of acceptance and commitment therapy for patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;46:234-41.
- Dravet 1992a** Dravet, C., Bureau, M., Guerrini, R., Giraud, N., Roger, J.. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P. (Eds.), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, second ed. John Libbey, London; 1992, pp. 75–88.
- Dravet 1992b** Dravet, C., Bureau, M., Genton, P.. Benign myoclonic epilepsy of infancy: electroclinical symptomatology and differential diagnosis from the other types of generalized epilepsy in infancy. W: Degen, R., Dreifuss, F.E. (Red.), *The Benign Localized and Generalized Epilepsies in Early Childhood*. Elsevier Science, Amsterdam; 1992, pp. 131–135.
- Dravet 2002** Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., Cokar, O.,. Severe myoclonic epilepsy in infants (Dravet syndrome). W: Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Genton, P., Tassinari, C., Wolf, P. (Red.), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, third ed. John Libbey, London; 2002, pp. 81–103.
- Dravet 2005** Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). W: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolff P, editors. *Epileptic syn-*

- dromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edn. France: John Libbey Eurotext; 2005, p. 89–113.
- Dravet 2011** Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9.
- Dressler 2015** Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015; 109(1):81-89.
- Estymator 2006** Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków, ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednio. Badania przeprowadziła firma Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80 lat.
Dostęp on-line: http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- Forbes 2003** Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure*. 2003;12(5):249-56.
- Foulon 2011** Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, de Cocq C, de Tourtchaninoff M, Dubru JM, Ghariani S, Grisar T, Legros B, Lienard F, Ossemann M, Tugendhaft P, van Bogaert P, van Rijckevorsel K, Verheulpen D, Vrielynck P; Working group of francophone reference centres for refractory epilepsy. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. *Acta Neurol Belg*. 2011;111(3):175-82.
- Frew 2007** Frew EJ, Sandercock J, Whitehouse WP, Bryan S. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies. *Seizure*. 2007;16(2):99-112.
- Genton 2011** Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:44-9.
- Granbichler 2015** Granbichler CA, Oberaigner W, Kuchukhidze G, Bauer G, Ndayisaba JP, Seppi K, Trinka E. Cause-specific mortality in adult epilepsy patients from Tyrol, Austria: hospital-based study. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):126-33.
- Grosso 2005** Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, Incorpora G, Cardinali C, Toldo I, Verrotti A, Caterina Moscano F, Lo Faro V, Mazzone L, Zamponi N, Boniver C, Spalice A, Parisi P, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005; 20(11):893-897
- Grosso 2005a** Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, Cioni M, Mostardini R, Vivarelli R, Di Bartolo RM, Bernardoni E, Berardi R, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005; 14(3):183-189
- Guerrini 2001** Guerrini R, Battini R, Ferrari AR, Veggiotti P, Besana D, Gobbi G, Pezzani M, Berta E, Tetto A, Beghi E, Monticelli ML, Tediosi F, Garattini L, Russo S, Rasmini P, Amadi A, Quarti P, Fabrizzi R. The costs of childhood epilepsy in Italy: Comparative findings from three health care settings. *Epilepsia* 2001; 42(5):641-646
- GUS 2011** Główny Urząd Statystyczny Departament badań społecznych. Stan zdrowia ludności w 2009 roku. Warszawa 2011
- GUS 2015a** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/>
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2015 rok
- GUS 2015b** Rutkowska L, Zgierska A. Trwanie Życia w 2014 roku. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy. Warszawa 2015.
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>.
Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 rok.
- GUS 30/10/2015** Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3).
- Heaney 2000** Heaney DC, Shorvon SD, Sander JWAS, Boon P, Komarek V, Marusic P, Dravet C, Perucca E, Majkowski J, Lima JL, Arroyo S, Tomson T, Ried S, Van Donselaar C, Eskazan E, Peeters P, Carita P, Tjong-a-Hung I, Myon E, Taieb C. Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 European countries. *Epilepsia* 2000; 41(SUPPL. 5):S37-S44

- IAP 2009** Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. Collaborators: Rajyadhyaksha S, Kalra V, Potharaju NR, Singhi P, Shah KN, Yardi N, Murthy JM, Desai M, Ursekar M, Hegde A, Kumaresan G, Aneja S, Udani V, Mani J, Naik N, Gupta R, Passi GR, Chattopadhyay A, Nathan J, Sankhe M, Udani S. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. Indian Pediatr. 2009; 46(8):681-698.
- ILAE 2015** Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia. 2015; 56(8): 1185-1197.
- INESSS 2014** l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). DIACOMITMC – Syndrome de Dravet. Juin 2014.
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Diacomit_2014_06_CAV.pdf
Data ostatniego dostępu: 2 listopada 2015 r.
- Jacoby 1998** Jacoby A, Buck D, Baker G, McNamee P, Graham-Jones S, Chadwick D. Uptake and costs of care for epilepsy: Findings from a U.K. Regional study. Epilepsia 1998; 39(7):776-786
- Kröll-Seger 2006** Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with dravet syndrome. Neuropediatrics 2006; 37(6):325-329
- Labate 2006** Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. Seizure 2006; 15(3):214-218.
- Lachaine 2014** Lachaine J, Lambert-Obry V. Cost-effectiveness of stiripentol in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy in Canada. Value Health 2014; 17(3):A61
- Langfitt 1997** Langfitt JT. Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy. Epilepsia. 1997;38(2):154-63
- Langfitt 2006** Langfitt JT, Vickrey BG, McDermott MP, Messing S, Berg AT, Spencer SS, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S. Validity and responsiveness of generic preference-based HRQOL instruments in chronic epilepsy. Qual Life Res. 2006;15(5):899-914.
- Laxer 2014** Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Epilepsy Behav. 2014 Aug;37:59-70.
- Lindsten 2000** Lindsten H, Nyström L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population-based study. Epilepsia 2000;41:1469-73.
- Loiseau 1999** Loiseau J, Picot Mc, Loiseau P. Short-term mortality after a first epileptic seizure: a population-based study. Epilepsia 1999;40:1388-92.
- Majkowska-Zwolińska 2008** Majkowska-Zwolińska B, Majkowski J. Hospitalizacje chorych z padaczką i interwencje pogotowia ratunkowego w okresie rocznej prospektywnej obserwacji. Epileptologia, 2008, 16: 177-196
- Majkowska-Zwolińska 2009** Majkowska-Zwolińska B, Majkowski J, Owczarek K, Gawłowicz J. Koszty hospitalizacji chorych z padaczką w okresie rocznej obserwacji w Polsce. Wieloośrodkowe prospektywne badania 772 chorych. Epileptologia, 2009, 17: 5-25
- Majkowska-Zwolińska 2011** Majkowska-Zwolińska B, Jędrzejczak J, Majkowski J. Use and costs of concomitant medicines in epileptic patients in Poland: A 12-month prospective multicentre study. Seizure 2011; 20(9):673-678
- Majkowski 2007** Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Cechy demograficzne, społeczne i medyczne 1019 chorych z padaczką. Prospektywne, wieloośrodkowe badania kosztów padaczki w 2006 r. w Polsce. Epileptologia, 2007, 15: 119-139
- Majkowski 2009** Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Roczny Koszt Wizyt Ambulatoryjnych I Badań Dodatkowych U 772 Chorych Z Padaczką W Polsce. Prospektywne Badania Wieloośrodkowe. Epileptologia, 2009, 17: 93-111
- Majkowski 2010** Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Direct and indirect annual costs of patients with epilepsy in Poland: a prospective multicenter study. Epileptologia, 2010, 18: 125-136
- Messori 1998** Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. Eur J Clin Pharmacol. 1998;53(6):421-7.

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2015** Odpowiedź Ministerstwa Zdrowia na prośbę o udostępnienie danych dotyczących realizacji importu docelowego dla leku Diacomit®. PLD.46434.5061.2015.AŁ z dnia 13.11.2015 roku.
- MZ 23/12/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.
- MZ-PLA-4610-271(2)/ISU/14** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków przeciwdrgawkowych.
Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-mz,6481.html>
Data ostatniego dostępu: 10 grudzień 2015 rok
- Neligan 2011** Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):388-95.
- Nevalainen 2012** Nevalainen O, Auvinen A, Ansakorpi H, Artama M, Raitanen J, Isojärvi J. Mortality by clinical characteristics in a tertiary care cohort of adult patients with chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):e212-4.
- NFZ 22/01/2016** Komunikat DGL z dnia 22 stycznia 2016 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2015 r.
- NFZ 109/2015** Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 110/2015** Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NICE 2010** National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: clinical practice guideline. Appendix P:cost-effectiveness analyses. London: The Institute; 2010 Jul.
- NICE 2011** The Epilepsies: clinical practice guideline. June 2011. Appendix P. Cost-effectiveness analyses.
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/documents/epilepsy-update-second-guideline-consultation-full-guideline-appendix-p-costeffectiveness-analyses2>
Data ostatniego dostępu: 18 grudzień 2015 rok.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: January 2015
Dostępne online pod adresem: guidance.nice.org.uk/cg137
Data ostatniego dostępu: 9 grudnia 2015 r.
- Nieto-Barrera 2000** Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9(8):590-594
- Nilsson 1997** Nilsson L, Tomson T, Farahmand By. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1062-8
- Oguni 2001** Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants--a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):736-48.
- Olafsson 1998** Olafsson E, Hauser Wa, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 1998;39:89-92.
- Peña 2009** Peña P, Sancho J, Rufo M, Martínez S, Rejas J; LINCE Study Collaborative Group. Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: a daily clinical practice in clinics of neurology in Spain.

- Epilepsy Res. 2009;83(2-3):133-43.
- PeriPharm 2013** Lachaine J, Lambert-Obry V. Economic Evaluation of Diacomit® in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet syndrome) in Canada. 4 października 2013 r.
- Prpić 2009** Prpić I, Boban M, Skarpa-Prpić I, Jurjević A, Babić T, Fiket D. Direct medical cost of children and adolescents epilepsy at a university setting in Croatia. Coll Antropol 2009; 33(2):503-508
- PTND 2013** Steinborn B. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. BiFolium, 2013
- Remák 2004** Remák E, Hutton J, Selai CE, Trimble MR, Price MJ. A cost-utility analysis of adjunctive treatment with newer antiepileptic drugs in the UK. J Med Econ 2004; 7:29-40.
- RRM 2015** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. (Dz.U. 2015 poz. 1385).
- Sakauchi 2011a** Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. Epilepsia. 2011 Jun;52(6):1144-9.
- Sakauchi 2011b** Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. Epilepsia. 2011 Apr;52 Suppl 2:50-4.
- Salomon 2012** Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, Begum N, Shah R, Karyana M, Kosen S, Farje MR, Moncada G, Dutta A, Sazawal S, Dyer A, Seiler J, Aboyans V, Baker L, Baxter A, Benjamin EJ, Bhalla K, Bin Abdulhak A, Blyth F, Bourne R, Braithwaite T, Brooks P, Brughha TS, Bryan-Hancock C, Buchbinder R, Burney P, Calabria B, Chen H, Chugh SS, Cooley R, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, Davis A, Degenhardt L, Díaz-Torné C, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Elbaz A, Ezzati M, Feigin V, Ferri CP, Flaxman AD, Flood L, Fransen M, Fuse K, Gabbe BJ, Gillum RF, Haagsma J, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hel-Baquí A, Hoek HW, Hoffman H, Hogeland E, Hoy D, Jarvis D, Karthikeyan G, Knowlton LM, Lathlean T, Leasher JL, Lim SS, Lipshultz SE, Lopez AD, Lozano R, Lyons R, Malekzadeh R, Marcenes W, March L, Margolis DJ, McGill N, McGrath J, Mensah GA, Meyer AC, Michaud C, Moran A, Mori R, Murdoch ME, Naldi L, Newton CR, Norman R, Omer SB, Osborne R, Pearce N, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Pourmalek F, Prince M, Rehm JT, Remuzzi G, Richardson K, Room R, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shibuya K, Singh D, Sliwa K, Smith E, Soerjomataram I, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Taylor HR, Tleyjeh IM, van der Werf MJ, Watson WL, Weatherall DJ, Weintraub R, Weisskopf MG, Whiteford H, Wilkinson JD, Woolf AD, Zheng ZJ, Murray CJ, Jonas JB. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2129-43.
- Selai 2000** Selai C.E., Elstner K., Trimble M.R. Quality of life pre and post epilepsy surgery. Epilepsy Research 1999; 38(1):67-74.
- Selai 2002** Selai C, Kaiser S, Trimble M, Price M. Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. Value Health 2002; 5(6):512-513.
- Selai 2005** Selai CE, Trimble MR, Price MJ, Remak E. Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. Curr Med Res Opin. 2005; 21(5):733-9.
- Shackleton 1999** Shackleton DP, Westendorp RG, Trenite DG. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:636-40.
- Sillanpää 2010** Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2522-9.
- Skuzacek 2011** Skuzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. Epilepsia. 2011 Apr;52 Suppl 2:95-101.
- Striano 2007** Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola GG, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigeveno F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology. 2007;69(3):250-254.
- Strzelczyk 2012** Strzelczyk A. Health economic analysis of Diacomit® (stiripentol) in treatment of Dravet syndrome in Slovakia – Report for Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg 2012-08-20.

Dostępne online pod adresem:

<http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/ObjectionRequestAttachment/228>

Data ostatniego dostępu: 2 listopada 2015 r.

- Swingler 1994** Swingler RJ, Davidson DLW, Roberts RC, Moulding F. The cost of epilepsy in patients attending a specialist epilepsy service. *SEIZURE* 1994; 3(2):115-120
- Takayama 2014** Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):528-38.
- Tetto 2002** Tetto A, Manzoni P, Millul A, Beghi E, Garattini L, Tartara A, Avanzini G. The costs of epilepsy in Italy: A prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002; 48(3):207-216
- Thanh 2002** Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr* 2002; 9(11):1120-1127
- UR NFZ 21/2015/III** Uchwała Nr 21/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2015 r
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego prze-znaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- van Dam 2013** van Dam V, Korff CM. Dravet syndrome: an update. *Swiss Archives Of Neurology And Psychiatry* 2013; 164(5): 153–157.
- Verdian 2008** Verdian L, Yi Y, Oyee J, Heyes A, Tolley K. Eliciting preferences for health states associated with lennox-gastaut syndrome (LGS). Abstract #1.352 presented at the 62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Dec. 5–9, 2008, Seattle, WA; 2008.
- Verdian 2010** Verdian L, Yi 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 Jan;19(1):1-11.
- Vickrey 1992** Vickrey BG, Hays RD, Graber J, Rausch R, Engel J Jr, Brook RH. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care*. 1992;30(4):299-319.
- Villanueva 2013** Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, Cuesta M, Lévy-Bachelot L; Investigadores del estudio ESPERA. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia*. 2013;28(4):195-204.
- Vocelka 2013** Vocelka M. Farmakoekonomické modely. Metodika farmakoekonomických analýz v praxi: jaký bude mít dopad nová metodika SÚKLu? Seminář iHETA; 10. 6. 2013.
Dostępne on-line: <http://www.iheta.org/seminar-metodika-farmakoekonomickych-analyz-v-praxi-2013>.
Data ostatniego dostępu: 16 grudzień 2015 rok
- Wiebe 2001** Wiebe S, Eliasziw M, Matijevic S. Changes in quality of life in epilepsy: how large must they be to be real? *Epilepsia*. 2001;42(1):113-8.
- Xu 2006** Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, Bazil CW. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia*. 2006;47(7): 1176-83.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Prawdopodobieństwa zgonu wykorzystane w modelu

Tabela 74. Skumulowane prawdopodobieństwo zgonu (NSF/NAC)*.

Wiek	Wariant podstawowy	AW X	AW XI	AW XII	AW XIII	AW XIV	AW XV	AW XVI	AW XVII	AW XVIII
0	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100	0,00100
1	0,00600	0,00600	0,00600	0,00600	0,00600	0,00279	0,00311	0,02463	0,02463	0,00668
2	0,01500	0,01500	0,01500	0,01500	0,01500	0,00403	0,00457	0,04771	0,04771	0,01276
3	0,01900	0,01900	0,01900	0,01900	0,01900	0,00490	0,00559	0,07024	0,07024	0,01862
4	0,02500	0,02500	0,02500	0,02500	0,02500	0,00560	0,00641	0,09224	0,09224	0,02432
5	0,02800	0,02800	0,02800	0,02800	0,02800	0,00620	0,00712	0,11371	0,11371	0,02990
6	0,03400	0,03400	0,03400	0,03400	0,03400	0,00680	0,00783	0,13468	0,13468	0,03538
7	0,04100	0,04100	0,04100	0,04100	0,04100	0,00737	0,00850	0,15515	0,15515	0,04078
8	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,00794	0,00917	0,17514	0,17514	0,04610
9	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,00847	0,00980	0,19465	0,19465	0,05135
10	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,00905	0,01047	0,21371	0,21371	0,05654
11	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,04600	0,00965	0,01118	0,23231	0,23231	0,06166
12	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,01035	0,01201	0,25047	0,25047	0,06673
13	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,01114	0,01294	0,26820	0,26820	0,07175
14	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,01215	0,01413	0,28552	0,28552	0,07672
15	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,01353	0,01574	0,30242	0,30242	0,08163

Wiek	Wariant podstawowy	AW X	AW XI	AW XII	AW XIII	AW XIV	AW XV	AW XVI	AW XVII	AW XVIII
16	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,05300	0,01538	0,01792	0,31892	0,31892	0,08651
17	0,07000	0,07000	0,07000	0,07000	0,07000	0,01777	0,02073	0,33504	0,33504	0,09134
18	0,07000	0,07000	0,07000	0,07000	0,07000	0,02075	0,02423	0,35077	0,35077	0,09612
19	0,07347	0,07319	0,07375	0,07086	0,07156	0,02413	0,02787	0,36613	0,35319	0,09950
20	0,07697	0,07642	0,07753	0,07178	0,07324	0,02776	0,03154	0,38112	0,35564	0,10290
21	0,08047	0,07964	0,08129	0,07271	0,07493	0,03142	0,03521	0,39577	0,35807	0,10629
22	0,08395	0,08285	0,08505	0,07365	0,07664	0,03509	0,03886	0,41006	0,36051	0,10968
23	0,08741	0,08604	0,08878	0,07457	0,07831	0,03867	0,04249	0,42402	0,36292	0,11304
24	0,09087	0,08923	0,09250	0,07550	0,08000	0,04228	0,04611	0,43764	0,36533	0,11640
25	0,09431	0,09240	0,09621	0,07643	0,08168	0,04586	0,04972	0,45095	0,36774	0,11974
26	0,09775	0,09558	0,09991	0,07738	0,08340	0,04951	0,05333	0,46394	0,37014	0,12309
27	0,10119	0,09876	0,10361	0,07835	0,08515	0,05323	0,05694	0,47662	0,37254	0,12643
28	0,10464	0,10195	0,10732	0,07937	0,08698	0,05710	0,06056	0,48900	0,37495	0,12979
29	0,10811	0,10516	0,11105	0,08043	0,08890	0,06114	0,06420	0,50109	0,37737	0,13316
30	0,11159	0,10839	0,11478	0,08154	0,09089	0,06534	0,06785	0,51290	0,37980	0,13654
31	0,11510	0,11164	0,11854	0,08272	0,09302	0,06979	0,07153	0,52442	0,38225	0,13995
32	0,11864	0,11493	0,12233	0,08398	0,09527	0,07450	0,07524	0,53567	0,38472	0,14339
33	0,12222	0,11826	0,12616	0,08532	0,09768	0,07951	0,07899	0,54666	0,38722	0,14687

Wiek	Wariant podstawowy	AW X	AW XI	AW XII	AW XIII	AW XIV	AW XV	AW XVI	AW XVII	AW XVIII
34	0,12584	0,12163	0,13002	0,08677	0,10027	0,08489	0,08279	0,55738	0,38975	0,15039
35	0,12952	0,12507	0,13395	0,08835	0,10310	0,09072	0,08665	0,56785	0,39232	0,15397
36	0,13327	0,12858	0,13794	0,09008	0,10617	0,09706	0,09059	0,57808	0,39494	0,15762
37	0,13710	0,13217	0,14201	0,09197	0,10955	0,10396	0,09460	0,58806	0,39761	0,16134
38	0,14102	0,13585	0,14616	0,09405	0,11323	0,11147	0,09871	0,59780	0,40035	0,16515
39	0,14504	0,13964	0,15041	0,09634	0,11728	0,11968	0,10293	0,60732	0,40316	0,16906
40	0,14918	0,14355	0,15478	0,09887	0,12175	0,12867	0,10727	0,61661	0,40605	0,17308
41	0,15345	0,14759	0,15927	0,10165	0,12665	0,13847	0,11174	0,62568	0,40902	0,17723
42	0,15785	0,15177	0,16390	0,10471	0,13202	0,14913	0,11636	0,63454	0,41210	0,18151
43	0,16241	0,15610	0,16867	0,10807	0,13790	0,16071	0,12114	0,64318	0,41528	0,18593
44	0,16714	0,16061	0,17361	0,11178	0,14435	0,17330	0,12609	0,65162	0,41858	0,19053
45	0,17205	0,16531	0,17873	0,11585	0,15141	0,18694	0,13124	0,65987	0,42201	0,19530
46	0,17717	0,17023	0,18406	0,12033	0,15916	0,20177	0,13662	0,66791	0,42559	0,20029
47	0,18253	0,17539	0,18962	0,12528	0,16765	0,21782	0,14223	0,67577	0,42933	0,20549
48	0,18816	0,18082	0,19543	0,13073	0,17697	0,23522	0,14813	0,68344	0,43325	0,21096
49	0,19406	0,18653	0,20152	0,13673	0,18715	0,25396	0,15432	0,69093	0,43738	0,21670
50	0,20029	0,19257	0,20793	0,14333	0,19828	0,27413	0,16084	0,69824	0,44172	0,22275
51	0,20684	0,19895	0,21465	0,15057	0,21039	0,29569	0,16771	0,70538	0,44630	0,22912

Wiek	Wariant podstawowy	AW X	AW XI	AW XII	AW XIII	AW XIV	AW XV	AW XVI	AW XVII	AW XVIII
52	0,21376	0,20570	0,22174	0,15848	0,22352	0,31864	0,17496	0,71235	0,45113	0,23584
53	0,22105	0,21283	0,22919	0,16711	0,23770	0,34291	0,18261	0,71916	0,45622	0,24293
54	0,22875	0,22037	0,23703	0,17648	0,25294	0,36840	0,19067	0,72580	0,46159	0,25041
55	0,23685	0,22833	0,24528	0,18661	0,26924	0,39500	0,19917	0,73229	0,46725	0,25829
56	0,24540	0,23674	0,25395	0,19754	0,28660	0,42260	0,20812	0,73862	0,47321	0,26659
57	0,25438	0,24561	0,26306	0,20927	0,30500	0,45102	0,21754	0,74480	0,47949	0,27533
58	0,26384	0,25495	0,27262	0,22184	0,32442	0,48011	0,22745	0,75084	0,48609	0,28452
59	0,27377	0,26478	0,28265	0,23524	0,34482	0,50970	0,23786	0,75674	0,49302	0,29417
60	0,28420	0,27512	0,29316	0,24949	0,36616	0,53960	0,24878	0,76249	0,50030	0,30430
61	0,29512	0,28597	0,30415	0,26458	0,38837	0,56961	0,26023	0,76811	0,50792	0,31492
62	0,30655	0,29734	0,31564	0,28052	0,41139	0,59955	0,27221	0,77360	0,51590	0,32603
63	0,31849	0,30923	0,32763	0,29728	0,43512	0,62918	0,28473	0,77895	0,52424	0,33763
64	0,33094	0,32164	0,34010	0,31483	0,45945	0,65830	0,29777	0,78418	0,53293	0,34973
65	0,34388	0,33456	0,35307	0,33314	0,48427	0,68674	0,31134	0,78929	0,54196	0,36231
66	0,35732	0,34799	0,36650	0,35217	0,50945	0,71428	0,32542	0,79427	0,55134	0,37537
67	0,37124	0,36193	0,38042	0,37188	0,53490	0,74081	0,34001	0,79914	0,56106	0,38890
68	0,38565	0,37637	0,39480	0,39225	0,56049	0,76619	0,35512	0,80389	0,57113	0,40291
69	0,40057	0,39133	0,40967	0,41326	0,58617	0,79036	0,37076	0,80853	0,58154	0,41741

Wiek	Wariant podstawowy	AW X	AW XI	AW XII	AW XIII	AW XIV	AW XV	AW XVI	AW XVII	AW XVIII
70	0,41602	0,40684	0,42506	0,43492	0,61188	0,81330	0,38695	0,81306	0,59232	0,43242
71	0,43204	0,42294	0,44100	0,45727	0,63759	0,83501	0,40375	0,81748	0,60351	0,44799
72	0,44869	0,43969	0,45755	0,48034	0,66331	0,85551	0,42120	0,82180	0,61513	0,46418
73	0,46604	0,45716	0,47478	0,50420	0,68902	0,87481	0,43940	0,82602	0,62725	0,48104
74	0,48418	0,47544	0,49278	0,52892	0,71473	0,89293	0,45842	0,83013	0,63991	0,49867
75	0,50318	0,49461	0,51161	0,55454	0,74041	0,90985	0,47834	0,83415	0,65317	0,51714
76	0,52312	0,51475	0,53135	0,58111	0,76600	0,92550	0,49926	0,83808	0,66709	0,53652
77	0,54407	0,53593	0,55207	0,60862	0,79138	0,93979	0,52122	0,84191	0,68171	0,55687
78	0,56604	0,55816	0,57379	0,63699	0,81635	0,95258	0,54428	0,84565	0,69706	0,57823
79	0,58906	0,58147	0,59651	0,66611	0,84068	0,96377	0,56842	0,84930	0,71312	0,60060
80	0,61306	0,60580	0,62019	0,69577	0,86405	0,97325	0,59361	0,85286	0,72988	0,62393
81	0,63797	0,63106	0,64475	0,72569	0,88614	0,98101	0,61974	0,85635	0,74727	0,64814
82	0,66364	0,65712	0,67004	0,75553	0,90661	0,98710	0,64669	0,85974	0,76519	0,67309
83	0,68990	0,68379	0,69589	0,78491	0,92515	0,99165	0,67425	0,86306	0,78352	0,69861
84	0,71651	0,71084	0,72207	0,81342	0,94152	0,99488	0,70219	0,86630	0,80210	0,72448
85	0,74323	0,73802	0,74834	0,84064	0,95559	0,99704	0,73024	0,86947	0,82075	0,75044
86	0,76976	0,76502	0,77441	0,86618	0,96729	0,99840	0,75810	0,87255	0,83927	0,77623
87	0,79581	0,79154	0,79999	0,88969	0,97671	0,99919	0,78545	0,87557	0,85745	0,80154

Wiek	Wariant podstawowy	AW X	AW XI	AW XII	AW XIII	AW XIV	AW XV	AW XVI	AW XVII	AW XVIII
88	0,82106	0,81726	0,82478	0,91089	0,98403	0,99962	0,81198	0,87851	0,87508	0,82609
89	0,84523	0,84189	0,84849	0,92959	0,98948	0,99984	0,83736	0,88139	0,89195	0,84957
90	0,86801	0,86513	0,87083	0,94569	0,99337	0,99994	0,86129	0,88419	0,90786	0,87172
91	0,88917	0,88672	0,89157	0,95919	0,99602	0,99998	0,88353	0,88693	0,92263	0,89228
92	0,90850	0,90644	0,91050	0,97021	0,99773	0,99999	0,90383	0,88961	0,93612	0,91107
93	0,92581	0,92413	0,92746	0,97891	0,99878	1,00000	0,92203	0,89222	0,94821	0,92790
94	0,94103	0,93967	0,94236	0,98557	0,99938	1,00000	0,93801	0,89477	0,95883	0,94268
95	0,95411	0,95303	0,95516	0,99048	0,99971	1,00000	0,95176	0,89726	0,96796	0,95540
96	0,96509	0,96427	0,96590	0,99396	0,99987	1,00000	0,96331	0,89969	0,97563	0,96607
97	0,97410	0,97347	0,97470	0,99632	0,99995	1,00000	0,97277	0,90206	0,98192	0,97482
98	0,98128	0,98082	0,98172	0,99786	0,99998	1,00000	0,98032	0,90438	0,98693	0,98180
99	0,98685	0,98652	0,98716	0,99882	0,99999	1,00000	0,98617	0,90664	0,99082	0,98722
100	0,99103	0,99081	0,99125	0,99938	1,00000	1,00000	0,99057	0,90885	0,99374	0,99129

* Prawdopodobieństwa zgonu dla stanu SF obliczono przy założeniu HR = 0,7 względem stanu NSF/NAC.

3.2. Parametry skuteczności klinicznej – warianty analizy wrażliwości

3.2.1. Skuteczność krótkookresowa

Tabela 75. Skuteczność krótkookresowa STP – warianty AW.

Wariant AW	Odsetek pacjentów [% (n/N)]			Źródło
	SF	NSF	NAC	
Minimalna skuteczność STP *	21,9%	30,2%	47,9%	STICLO Francja – 95% LCL
Maksymalna skuteczność STP **	65,9%	24,8%	9,3%	STICLO Francja – 95% UCL
Skuteczność STP z dodatkowym uwzględnieniem badania STICLO Włochy	36,4% (12/33)	33,3% (11/33)	30,3% (10/33)	STICLO Francja, STICLO Włochy

* w oparciu o górną granicę 95% CI dla odsetka odpowiedzi i (52,1%) odsetka pacjentów wolnych od napadów (21,9%)

** w oparciu o górną granicę 95% CI dla odsetka odpowiedzi i (90,7%) odsetka pacjentów wolnych od napadów (65,9%)

Tabela 76. Skuteczność krótkookresowa komparatora – warianty AW.

Wariant AW	Odsetek pacjentów [% (n/N)]			Źródło
	SF	NSF	NAC	
Skuteczność TPM z uwzględnieniem dodatkowych badań	10,1% (7/69)	39,1% (27/69)	50,7% (35/69)	Coppola 2002, Nieto-Barrera 2000, Grosso 2005, Grosso 2005a, Dressler 2015 *
Skuteczność LEV z uwzględnieniem dodatkowych badań	4,9% (3/61)	41,0% (25/61)	54,1% (33/61)	Striano 2007, Chhun 2011, Labate 2006, Dressler 2015 **

* Szczegóły – zob. Rozdział 1.3.9.1.2 (Tabela 6)

** Szczegóły – zob. Rozdział 1.3.9.1.3 (Tabela 7)

3.2.2. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami kontroli napadów – skuteczność długookresowa

Tabela 77. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + STP) – AW (minimalne tempo progresji).

Przejście ze stanu: ↓	Przejście do stanu:		
	SF	NSF	NAC
SF	0,905948	0,088898	0,005153
NSF	0	0,885044	0,114956
NAC	0	0	1

Tabela 78. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + STP) – AW (maksymalne tempo progresji).

Przejście ze stanu: ↓	Przejście do stanu:		
	SF	NSF	NAC
SF	0,456259	0,473710	0,070031
NSF	0	0,763809	0,236191

Przejdźcie ze stanu: ↓	Przejdźcie do stanu:		
	SF	NSF	NAC
NAC	0	0	1

3.3. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet

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

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

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Absenor 500 mg x 100 kaps.	77 097	3 854 850 000 mg	5 265 243,47 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Absenor 300 mg x 100 kaps.	64 820	1 944 600 000 mg	2 647 450,59 zł	3,41 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Convival Chrono 500 mg x 50 kaps.	43 619	1 090 475 000 mg	1 502 570,41 zł	4,35 zł	0,0014 zł	0,0016 zł
Średni ważony koszt za miligram [^]					0,0013 zł	0,0018 zł

[^] wagę stanowi liczba zrefundowanych mg wg NFZ 22/01/2016.

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

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

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Topamax 50 mg x 28 kaps.	73 091	102 327 400 mg	1 103 124,04 zł	5,57 zł	0,0108 zł	0,0148 zł
Topamax 100 mg x 28 kaps.	95 932	268 609 600 mg	3 200 646,54 zł	5,00 zł	0,0119 zł	0,0137 zł
Topamax 200 mg x 28 kaps.	38 793	217 240 800 mg	2 712 794,49 zł	3,20 zł	0,0125 zł	0,0131 zł
Topiramát Bluefish 25 mg x 28 kaps.	1 376	963 200 mg	8 186,48 zł	3,31 zł	0,0085 zł	0,0132 zł
Topiramát Bluefish 50 mg x 28 kaps.	1 898	2 657 200 mg	26 837,72 zł	3,20 zł	0,0101 zł	0,0124 zł
Topiramát Bluefish 100 mg x 28 kaps.	2 703	7 568 400 mg	79 468,20 zł	3,20 zł	0,0105 zł	0,0116 zł
Topiramát Bluefish 200 mg x 28 kaps.	616	3 449 600 mg	35 955,92 zł	3,20 zł	0,0104 zł	0,0110 zł
Toramát 25 mg x 30 kaps.	2 776	2 082 000 mg	18 300,48 zł	4,71 zł	0,0088 zł	0,0151 zł
Toramát 50 mg x 30 kaps.	5 741	8 611 500 mg	94 107,09 zł	5,06 zł	0,0109 zł	0,0143 zł
Toramát 100 mg x 30 kaps.	7 796	23 388 000 mg	280 500,08 zł	4,79 zł	0,0120 zł	0,0136 zł
Toramát 200 mg x 30 kaps.	5 151	30 906 000 mg	387 097,65 zł	3,20 zł	0,0125 zł	0,0131 zł
Średni ważony koszt za miligram [^]					0,0118 zł	0,0139 zł

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

Tabela 81. Substancja czynna: lewetyracetam (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Cezarius 250 mg x 50 kaps.	3 333	41 662 500 mg	55 828,29 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Cezarius 500 mg x 50 kaps.	7 782	194 550 000 mg	285 291,54 zł	3,42 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 750 mg x 50 kaps.	2 545	95 437 500 mg	144 021,55 zł	3,87 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 1000 mg x 50 kaps.	4 063	203 150 000 mg	309 438,08 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Eliptus 250 mg x 50 kaps.	379	4 737 500 mg	6 158,95 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Eliptus 500 mg x 50 kaps.	1 451	36 275 000 mg	49 406,75 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Eliptus 750 mg x 50 kaps.	267	10 012 500 mg	13 748,85 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Eliptus 1000 mg x 50 kaps.	584	29 200 000 mg	39 291,34 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0014 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Kepra 750 mg x 50 kaps.	1 085	40 687 500 mg	62 503,73 zł	105,61 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Kepra 750 mg x 100 kaps.	555	41 625 000 mg	64 125,93 zł	205,04 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 250 mg x 50 kaps.	2 590	32 375 000 mg	43 981,85 zł	38,87 zł	0,0014 zł	0,0045 zł
Kepra 250 mg x 100 kaps.	1 302	32 537 500 mg	47 964,54 zł	72,51 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Kepra 500 mg x 50 kaps.	5 148	128 700 000 mg	194 595,18 zł	72,51 zł	0,0015 zł	0,0044 zł
Kepra 500 mg x 100 kaps.	3 287	164 325 000 mg	251 106,24 zł	138,60 zł	0,0015 zł	0,0043 zł
Kepra 1000 mg x 50 kaps.	2 459	122 950 000 mg	191 148,16 zł	138,60 zł	0,0016 zł	0,0043 zł
Kepra 1000 mg x 100 kaps.	1 933	193 300 000 mg	301 403,90 zł	270,55 zł	0,0016 zł	0,0043 zł
Levebon 500 mg x 50 kaps.	4 799	119 975 000 mg	165 709,47 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levebon 1000 mg x 50 kaps.	2 210	110 500 000 mg	150 987,20 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Accord 250 mg x 50 kaps.	312	3 900 000 mg	4 143,36 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Accord 500 mg x 50 kaps.	548	13 700 000 mg	15 190,56 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 500 mg x 100 kaps.	207	10 350 000 mg	11 324,97 zł	3,56 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 750 mg x 50 kaps.	97	3 637 500 mg	4 038,11 zł	3,20 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 1000 mg x 50 kaps.	193	9 650 000 mg	10 559,03 zł	3,56 zł	0,0011 zł	0,0012 zł
Levetiracetam Accord 1000 mg x 100 kaps.	123	12 300 000 mg	12 643,17 zł	7,11 zł	0,0010 zł	0,0011 zł
Levetiracetam Actavis 250 mg x 50 kaps.	2 572	32 150 000 mg	43 047,88 zł	4,58 zł	0,0013 zł	0,0017 zł
Levetiracetam Actavis 250 mg x 100 kaps.	1 863	46 562 500 mg	68 279,25 zł	4,28 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 500 mg x 50 kaps.	7 889	197 225 000 mg	289 240,70 zł	4,28 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam	5 022	251 110 000 mg	382 521,61 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Actavis 500 mg x 100 kaps.						
Levetiracetam Actavis 750 mg x 50 kaps.	2 037	76 387 500 mg	115 298,55 zł	4,12 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 750 mg x 100 kaps.	1 630	122 212 500 mg	186 177,64 zł	7,26 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 1000 mg x 50 kaps.	5 258	262 890 000 mg	400 447,29 zł	4,41 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Actavis 1000 mg x 100 kaps.	3 712	371 200 000 mg	565 468,34 zł	9,67 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 250 mg x 50 kaps.	2 649	33 112 500 mg	44 112,42 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 500 mg x 50 kaps.	4 715	117 875 000 mg	172 339,40 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 750 mg x 50 kaps.	1 554	58 275 000 mg	87 696,05 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Apotex 1000 mg x 50 kaps.	3 099	154 950 000 mg	235 888,76 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Bluefish 250 mg x 50 kaps.	15	187 500 mg	219,57 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Bluefish 500 mg x 50 kaps.	225	5 625 000 mg	6 838,95 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Bluefish 750 mg x 50 kaps.	367	13 762 500 mg	16 792,91 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam Bluefish 1000 mg x 50 kaps.	789	39 450 000 mg	47 528,05 zł	3,56 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 250 mg x 50 kaps.	634	7 925 000 mg	9 846,02 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Levetiracetam NeuroPharma 250 mg x 100 kaps.	200	5 000 000 mg	6 450,00 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 750 mg x 50 kaps.	33	1 237 500 mg	1 597,86 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 750 mg x 100 kaps.	24	1 800 000 mg	2 227,68 zł	5,33 zł	0,0012 zł	0,0013 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Levetiracetam NeuroPharma 500 mg x 50 kaps.	1 230	30 750 000 mg	39 680,30 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam NeuroPharma 500 mg x 100 kaps.	548	27 400 000 mg	34 953,08 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 1000 mg x 50 kaps.	1 214	60 700 000 mg	77 416,78 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Levetiracetam NeuroPharma 1000 mg x 100 kaps.	501	50 100 000 mg	60 580,92 zł	7,11 zł	0,0012 zł	0,0013 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 250 mg x 50 kaps.	944	11 800 000 mg	15 789,14 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 500 mg x 50 kaps.	3 506	87 650 000 mg	121 588,95 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 500 mg x 100 kaps.	2 160	107 975 000 mg	148 187,06 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 750 mg x 50 kaps.	814	30 525 000 mg	42 410,00 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 1000 mg x 50 kaps.	1 342	67 100 000 mg	92 121,70 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Levetiracetam PharmaSwiss 1000 mg x 100 kaps.	1 334	133 400 000 mg	174 291,04 zł	7,11 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Levetiracetam Teva 250 mg x 50 kaps.	8 302	103 775 000 mg	138 993,66 zł	4,40 zł	0,0013 zł	0,0017 zł
Levetiracetam Teva 250 mg x 100 kaps.	4 367	109 162 500 mg	160 084,37 zł	4,24 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 500 mg x 50 kaps.	22 950	573 740 000 mg	841 480,73 zł	4,24 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 500 mg x 100 kaps.	12 216	610 775 000 mg	930 467,32 zł	4,34 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 750 mg x 50 kaps.	7 007	262 762 500 mg	396 550,85 zł	4,12 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 750 mg x 100 kaps.	5 469	410 175 000 mg	624 861,90 zł	7,16 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 1000 mg x 50 kaps.	20 302	1 015 100 000 mg	1 546 226,42 zł	4,34 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Teva 1000 mg x 100 kaps.	12 224	1 222 400 000 mg	1 862 197,20 zł	9,61 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Levetiracetam Zdrovit 500 mg x 50	2 566	64 150 000 mg	91 513,16 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0016 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
kaps.						
Levetiracetam Zdrovit 1000 mg x 50 kaps.	970	48 500 000 mg	68 462,60 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Normeg 250 mg x 50 kaps.	2 305	28 812 500 mg	35 852,35 zł	3,20 zł	0,0012 zł	0,0015 zł
Normeg 500 mg x 50 kaps.	6 921	173 015 000 mg	223 296,96 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Normeg 750 mg x 50 kaps.	2 070	77 625 000 mg	100 270,80 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Normeg 1000 mg x 50 kaps.	2 742	137 100 000 mg	174 884,76 zł	3,56 zł	0,0013 zł	0,0013 zł
Polkepral 250 mg x 50 kaps.	213	2 662 500 mg	3 552,84 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Polkepral 500 mg x 50 kaps.	187	4 675 000 mg	6 457,11 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Polkepral 500 mg x 100 kaps.	189	9 450 000 mg	12 912,48 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Polkepral 750 mg x 50 kaps.	60	2 250 000 mg	3 076,20 zł	3,20 zł	0,0014 zł	0,0015 zł
Polkepral 1000 mg x 50 kaps.	99	4 950 000 mg	6 763,68 zł	3,56 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
Polkepral 1000 mg x 100 kaps.	48	4 800 000 mg	6 240,00 zł	7,11 zł	0,0013 zł	0,0014 zł
Symetra 250 mg x 50 kaps.	777	9 712 500 mg	12 999,21 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Symetra 500 mg x 50 kaps.	2 144	53 600 000 mg	78 456,50 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Symetra 750 mg x 50 kaps.	398	14 925 000 mg	22 506,67 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Symetra 1000 mg x 50 kaps.	1 990	99 500 000 mg	151 525,06 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 250 mg x 50 kaps.	3 294	41 175 000 mg	55 137,42 zł	3,20 zł	0,0013 zł	0,0016 zł
Trund 500 mg x 50 kaps.	3 876	96 900 000 mg	141 869,91 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 500 mg x 100 kaps.	3 475	173 750 000 mg	261 056,24 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 750 mg x 50 kaps.	2 267	85 027 500 mg	128 223,53 zł	3,20 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 1000 mg x 50 kaps.	2 817	140 850 000 mg	211 613,04 zł	3,56 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Trund 1000 mg x 100 kaps.	2 399	239 900 000 mg	360 833,59 zł	7,11 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Vetira 250 mg x 50 kaps.	15 901	198 762 500 mg	266 655,95 zł	6,22 zł	0,0013 zł	0,0018 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP
Vetira 500 mg x 50 kaps.	56 765	1 419 125 000 mg	2 082 265,95 zł	7,19 zł	0,0015 zł	0,0018 zł
Vetira 750 mg x 50 kaps.	16 285	610 687 500 mg	921 667,83 zł	4,68 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Vetira 1000 mg x 50 kaps.	38 258	1 912 890 000 mg	2 913 853,73 zł	4,03 zł	0,0015 zł	0,0016 zł
Cezarius 100 mg /ml x 300 ml	2 862	85 860 000 mg	200 082,42 zł	3,20 zł	0,0023 zł	0,0024 zł
Keppra 100 mg /ml x 300 ml	9 947	298 410 000 mg	695 394,77 zł	59,90 zł	0,0023 zł	0,0043 zł
Levetiracetam NeuroPharma 100 mg /ml x 300 ml	622	18 660 000 mg	43 484,02 zł	3,65 zł	0,0023 zł	0,0025 zł
Trund 100 mg /ml x 300 ml	7 161	214 830 000 mg	500 625,51 zł	3,20 zł	0,0023 zł	0,0024 zł
Vetira 100 mg /ml x 150 ml	3 051	45 765 000 mg	101 781,36 zł	5,49 zł	0,0022 zł	0,0026 zł
Vetira 100 mg /ml x 300 ml	7 500	225 000 000 mg	524 325,00 zł	4,18 zł	0,0023 zł	0,0025 zł
Średni ważony koszt za miligram [^]					0,0015 zł	0,0018 zł

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

Tabela 82. Substancja czynna: prednizon (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

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

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

Tabela 83. Substancja czynna: fenobarbital (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

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

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy za miligram	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Średni ważony koszt za miligram [^]					0,0032 zł	0,0055 zł

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

Tabela 84. Substancja czynna: fenytoina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

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

Tabela 85. Substancja czynna: karbamazepina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

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

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

Tabela 86. Substancja czynna: lamotrygina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Epitrigine 100 mg x 30 tabl.	6 172	18 516 000 mg	140 426,74 zł	3,20 zł	0,0076 zł	0,0087 zł
Epitrigine 50 mg x 30 tabl.	4 994	7 491 000 mg	52 639,63 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0092 zł
Lamilept 100 mg x 30 tabl.	33 019	99 057 000 mg	751 424,32 zł	3,20 zł	0,0076 zł	0,0087 zł
Lamilept 50 mg x 30 tabl.	26 207	39 310 500 mg	276 198,08 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0092 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refun- dacji	Dopłata świadcze- niobiorcy	Cena jednostkowa za mg	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
Lamilept 25 mg x 30 tabl.	14 603	10 952 000 mg	56 946,86 zł	3,20 zł	0,0052 zł	0,0095 zł
Lamitrin 50 mg x 30 tabl.	104 291	156 436 500 mg	1 153 397,95 zł	16,39 zł	0,0074 zł	0,0183 zł
Lamitrin 100 mg x 30 tabl.	95 920	287 760 000 mg	2 418 454,23 zł	7,67 zł	0,0084 zł	0,0110 zł
Lamitrin 100 mg x 60 tabl.	120 585	723 512 999 mg	6 464 776,33 zł	10,75 zł	0,0089 zł	0,0107 zł
Lamitrin 25 mg x 30 tabl.	79 948	59 961 000 mg	314 495,11 zł	11,76 zł	0,0052 zł	0,0209 zł
Lamotrix 100 mg x 90 tabl.	22 923	206 310 000 mg	1 879 300,74 zł	10,57 zł	0,0091 zł	0,0103 zł
Lamotrix 25 mg x 30 tabl.	32 546	24 409 500 mg	127 543,83 zł	7,17 zł	0,0052 zł	0,0148 zł
Lamotrix 50 mg x 30 tabl.	61 527	92 290 500 mg	678 423,99 zł	10,72 zł	0,0074 zł	0,0145 zł
Lamotrix 100 mg x 30 tabl.	56 762	170 286 000 mg	1 431 528,34 zł	7,67 zł	0,0084 zł	0,0110 zł
Symla 25 mg x 30 tabl.	4 816	3 612 000 mg	18 682,54 zł	3,20 zł	0,0052 zł	0,0094 zł
Symla 50 mg x 30 tabl.	5 391	8 086 500 mg	56 478,89 zł	3,20 zł	0,0070 zł	0,0091 zł
Symla 100 mg x 30 tabl.	10 200	30 600 000 mg	229 791,96 zł	3,20 zł	0,0075 zł	0,0086 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 5 mg x 30 tabl.	10 014	1 502 100 mg	7 710,78 zł	8,37 zł	0,0051 zł	0,0609 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 25 mg x 30 tabl.	13 041	9 780 750 mg	217 076,02 zł	5,27 zł	0,0222 zł	0,0292 zł
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia 100 mg x 30 tabl.	2 569	7 707 000 mg	195 606,86 zł	3,20 zł	0,0254 zł	0,0264 zł
Średni ważony koszt za miligram [^]					0,0084 zł	0,0119 zł

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

3.4. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w leczeniu zespołu Dravet

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

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

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

*podstawa limitu.

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

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

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

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

* podstawa limitu;

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

Tabela 89. Substancja czynna: lewetyracetam (MZ 23/12/2015).

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

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

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

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

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

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

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

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

* podstawa limitu;

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

Tabela 90. Substancja czynna: prednizon (MZ 23/12/2015).

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

* podstawa limitu.

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

Tabela 91. Substancja czynna: fenobarbital (MZ 23/12/2015).

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

* podstawa limitu

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

Tabela 92. Substancja czynna: fenytoina (MZ 23/12/2015).

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

* podstawa limitu.

Tabela 93. Substancja czynna: karbamazepina (MZ 23/12/2015).

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

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

* podstawa limitu;

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

Tabela 94. Substancja czynna: lamotrygina (MZ 23/12/2015).

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

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

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

* podstawa limitu;

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

3.5. Ceny apteczne preparatów zawierających klobazam

Tabela 95. Ceny apteczne preparatu Frisium 10 mg x 20 kaps.

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

3.6. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych - analiza wrażliwości

Tabela 96. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – analiza wrażliwości.

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

3.7. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych (dalsze leczenie)

Tabela 97. Zużycie leków przeciwpadaczkowych (dalsze leczenie) – wariant podstawowy.

Substancja czynna	Średnia dzienna zużycie	
	Dzieci (< 18 roku życia)	Dorośli (≥ 18 roku życia)
VPA + CLB + TPM		
TPM	67,2 mg/doba	213,4 mg/doba
CLB	10,5 mg/doba	33,4 mg/doba
VPA	548,1 mg/doba	1 740,9 mg/doba
VPA + CLB + LEV		
LEV	2 016,0 mg/doba	2 016,0 mg/doba
CLB	10,5 mg/doba	33,4 mg/doba
VPA	548,1 mg/doba	1 740,9 mg/doba
VPA + CLB + LTG/ PB/ PRE/ PHT/ CBZ		
CLB	11,1 mg/doba	35,4 mg/doba
VPA	497,7 mg/doba	1 580,8 mg/doba
LTG	63,0 mg/doba	150,0 mg/doba
PB	130,0 mg/doba	130,0 mg/doba
PRE	42,0 mg/doba	32,5 mg/doba
PHT	115,5 mg/doba	350,0 mg/doba
CBZ	315,0 mg/doba	1 000,0 mg/doba

Tabela 98. Udziały terapii stosowanych jako kolejny rzut leczeniu zespołu Dravet.

Schemat leczenia	Udziały standaryzowane
VPA + CLB + TPM *	56,3%
VPA + CLB + LEV	26,2%
VPA + CLB + LTG	1,0%
VPA + CLB + PB	2,5%
VPA + CLB + dieta ketogenowa	2,5%
VPA + CLB + sterydy	2,5%
VPA + CLB + PHT	4,5%
VPA + CLB + CBZ	4,5%

* z uwzględnieniem udziałów schematu VPA + CLB + TPM z oraz bez skojarzenia z styrypentolem

3.8. Pozostałe koszty – analiza wrażliwości

3.8.1. Koszty przedstawione w polskim badaniu (*Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2009, Majkowska-Zwolińska 2008*) wg stanu na 2006 rok zaktualizowano przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych.

Niniejszy wariant analizy wrażliwości oparto na następujących założeniach:

- zużycie zasobów w populacji chorych z padaczką ogółem będą odpowiadać zużyciu zasobów populacji chorych z zespołem Dravet;
- częstość hospitalizacji ustalono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *Majkowska-Zwolińska 2009* (analogicznie jak w wariancie podstawowym):
 - częstość hospitalizacji w populacji chorych u których występuje powyżej 6 napadów na rok, będzie odpowiadała częstości napadów w populacji dzieci z napadami;
 - częstość hospitalizacji oszacowana na podstawie populacji chorych, u których odnotowano od 1 do 6 napadów na rok będzie odpowiadała częstości hospitalizacji w populacji dorosłych napadami;
 - częstość hospitalizacji w podgrupie chorych bez napadów przyjęto na poziomie częstości hospitalizacji oszacowanej w podgrupie chorych na padaczkę, u których w ciągu roku nie odnotowano napadów;
- roczne koszty hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta chorego na padaczkę zaczerpnięto z publikacji *Majkowska-Zwolińska 2009*, natomiast koszt wizyt ambulatoryjnych ustalono na podstawie publikacji *Majkowski 2009*;
- roczne koszty opieki nad chorym na SOR są takie same jak w wariancie podstawowym (patrz: Tabela 44)
- informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2015a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2006-2015 wyniósł 1,25;
- w związku z różnicami w skuteczności rozważanych terapii otrzymane koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR uśredniono w zależności od udziału chorych z zespołem Dravet, u których dana terapia spowodowała zaprzestanie napadów – analogicznie jak w wariancie podstawowym.

W poniższych tabelach przedstawiono kolejne etapy oszacowanie kosztów hospitalizacji, w wariancie wrażliwości opartym na kalkulacji tych kosztów z polskiego badania przeprowadzonego przez Fundację Epileptologii.

Tabela 99. Oszacowanie kosztu hospitalizacji chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Majkowska-Zwolińska 2009).

Populacja	Koszt pojedynczej hospitalizacji w przeliczeniu na hospitalizowanego pacjenta	Częstość hospitalizacji na chorego hospitalizowanego*	Średni roczny koszt hospitalizacji na chorego hospitalizowanego**	Częstość hospitalizacji na chorego [^]	Koszt hospitalizacji na chorego w 2006 r. ^{^^}
Chorzy z > 6 napadów a rok	4 160,40 zł	1,7333	2 400,23 zł	0,3624	869,77 zł
Chorzy z 1 do 6 napadów na rok	3 267,90 zł	1,2941	2 525,20 zł	0,2304	581,72 zł
Chorzy bez napadów	2 345,05 zł	1,1964	1 960,04	0,2279	446,68 zł

* oszacowano na podstawie badania Majkowski 2009 (patrz: Tabela 110);

** iloczyn kosztu pojedynczej hospitalizacji w przeliczeniu na hospitalizowanego pacjenta i częstości hospitalizacji na chorego hospitalizowanego;

[^] patrz Tabela 36;

^{^^} iloczyn średniego rocznego kosztu hospitalizacji na chorego hospitalizowanego i częstości hospitalizacji na chorego.

Tabela 100. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2006-2014.

Rok	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
2006	101,0%
2007	102,5%
2008	104,2%
2009	103,5%
2010	102,6%
2011	104,3%
2012	103,7%
2013	100,9%
2014	100,0%
Skumulowany wskaźnik CPI	1,25

Tabela 101. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Majkowski 2009)

Populacja	Koszt hospitalizacji na chorego w 2006 r.	Koszt hospitalizacji na chorego w 2015 r. [^]
Chorzy, u których występują napady	Dzieci (<18 roku życia)	869,77 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	581,72 zł
Chorzy wolni od napa-	Dzieci (<18 roku życia)	446,68 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	556,17 zł

Populacja	Koszt hospitalizacji na chorego w 2006 r.	Koszt hospitalizacji na chorego w 2015 r. [^]
dów Dorośli (≥ 18 roku życia)	446,68 zł	556,17 zł

[^] Iloczyn kosztu hospitalizacji na chorego w 2006 r oraz wskaźnika CPI w latach 2006-2014 równego 1,25.

W poniższej tabelach przedstawiono oszacowanie kosztów wizyt ambulatoryjnych, w wariancie wrażliwości opartym na kalkulacji kosztów z polskiego badania przeprowadzonego przez Fundację Epileptologii.

Tabela 102. Oszacowanie kosztu wizyt ambulatoryjnych chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Majkowski 2009).

Populacja	Liczba pacjentów	Łączny koszt wizyt w 2006 r.	Koszt wizyt na chorego w 2006 r. [^]	Koszt wizyt na chorego w 2015 r. ^{^^}
Dzieci (<18 roku życia)	772	33 459,90 zł*	43,34 zł	53,97zł
Dorośli (≥ 18 roku życia)	772	26 714,30 zł**	34,60 zł	43,09 zł

* Łączny koszt wizyt u lekarzy następujących specjalności: neurolog, psychiatra;

** Łączny koszt wizyt u lekarzy następujących specjalności: neurolog, psychiatra, medycyna rodzinna;

[^] Iloczyn łącznego kosztu wizyt w 2006 roku oraz liczby pacjentów;

^{^^} Iloczyn wizyt na chorego w 2006 r. oraz wskaźnika CPI w latach 2006-2014 równego 1,25.

3.8.2. Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet oszacowane na podstawie zużycia zasobów z badań Guerrini 2001 i Beghi 2004

Szczegółową charakterystykę badań *Guerrini 2001* oraz *Beghi 2004* przedstawiono w Rozdziale 3.9.

Niniejszy wariat analizy wrażliwości oparto na następujących założeniach:

- zużycie zasobów w populacji chorych z padaczką ogółem będą odpowiadać zużyciu zasobów populacji chorych z zespołem Dravet;
- częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych ustalono w oparciu o dane przedstawione w badaniach *Guerrini 2001* i *Beghi 2004*:
 - częstość hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych dzieci z zespołem Dravet, u których występują napady ustalone na poziomie częstości hospitalizacji w podgrupie pacjentów z padaczką oporną na leczenie z badania *Guerrini 2001*;
 - częstość hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych dorosłych z zespołem Dravet, u których występują napady ustalone na poziomie częstości hospitalizacji w podgrupie pacjentów z padaczką oporną na leczenie z badania *Beghi 2004*;
 - częstość hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych dzieci z zespołem Dravet, u których nie występują napady ustalone na poziomie częstości hospitalizacji w podgrupie pacjentów z aktywną padaczką z badania *Guerrini 2001*;

- częstość hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji chorych dorosłych z zespołem Dravet, u których występują napady ustalone na poziomie częstości hospitalizacji w podgrupie pacjentów z padaczką w stanie remisji z badania *Beghi 2004*;
- w badaniach *Guerrini 2001* oraz *Beghi 2004* nie wykluczono, że jednym z oddziałów na którym byli hospitalizowani pacjenci był OIOM, w związku z czym założono, że hospitalizacje związane z wystąpieniem stanu padaczkowego są już uwzględnione w kosztach hospitalizacji ogółem;
- do oszacowania częstości wizyt ambulatoryjnych w populacji dorosłych chorych z zespołem Dravet przyjęto częstość wizyt u neurologa z badania *Beghi 2004*;
- wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiące załącznik do Zarządzenie Prezesa w sprawie określania warunków i zawierania umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 110/2015*) – analogicznie jak w wariantcie podstawowym (Tabela 38);
- koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto na poziomie kosztu świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodny z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – analogicznie jak w wariantcie podstawowym (Tabela 40);
- ze względu na brak informacji o przyjęciach na SOR w badaniach *Guerrini 2001* oraz *Beghi 2004*, założono, że koszt pobytu na SOR wynosi 0 zł;
- w związku z różnicami w skuteczności rozważanych terapii otrzymane koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR uśredniono w zależności od udziału chorych z zespołem Dravet, u których dana terapia spowodowała zaprzestanie napadów – analogicznie jak w wariantcie podstawowym.

W poniższej tabelach przedstawiono kolejne oszacowanie kosztów hospitalizacji oraz opieki ambulatoryjnej, w wariantcie wrażliwości na podstawie zużycia zasobów z badań *Guerrini 2001* i *Beghi 2004*.

Tabela 103. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Guerrini 2001, Beghi 2004).

Populacja		Częstość hospitalizacji	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego
Chorzy, u których występują napady	Dzieci (<18 roku życia)	0,80	3 120,00 zł	2 496,00 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	0,10	4 004,00 zł	400,40 zł
Chorzy wolni od napadów	Dzieci (<18 roku życia)	0,30	3 120,00 zł	936,00 zł

Populacja	Częstość hospitalizacji	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego
Dorośli (≥ 18 roku życia)	0,06	4 004,00 zł	240,24 zł

Tabela 104. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Guerrini 2001, Beghi 2004).

Populacja	Częstość wizyt ambulatoryjnych	Koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej*	Koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego	
Chorzy, u których występują napady	Dzieci (<18 roku życia)	7,90	31,56 zł	249,31 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	2,89	31,56 zł	91,20 zł
Chorzy wolni od napadów	Dzieci (<18 roku życia)	4,40	31,56 zł	138,85 zł
	Dorośli (≥ 18 roku życia)	1,77	31,56 zł	55,86 zł

* wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie neurologii 8,93 zł oraz w zakresie neurologii dziecięcej 9,11 zł ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (szczegóły przedstawiono w BIA Diacomit® 2015)

3.8.3. Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet oszacowane na podstawie zużycia zasobów z modelu kanadyjskiego

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

- prawdopodobieństwo oraz ilość hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz przyjęć na SOR zaczerpnięto z raportu kanadyjskiego dostarczonego przez wnioskodawcę;
- wyceny hospitalizacji dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiące załącznik do Zarządzenie Prezesa w sprawie określania warunków i zawierania umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 110/2015) – analogicznie jak w wariantcie podstawowym (Tabela 38);
- koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto na poziomie kosztu świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodny z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – analogicznie jak w wariantcie podstawowym (Tabela 40);
- koszty stanu padaczkowego doliczono do kosztu hospitalizacji chorych, u których występują napady:
 - prawdopodobieństwo hospitalizacji oraz liczbę wizyt w przypadku wystąpienia stanu padaczkowego zaczerpnięto z raportu kanadyjskiego dostarczonego przez wnioskodawcę;

- założono, że koszt stanu padaczkowego w populacji dorosłych będzie stanowił sumę kosztu pojedynczej hospitalizacji oraz kosztu hospitalizacji na oddziale OIOM zaczerpniętego z polskiego badania *Majkowska-Zwolińska 2009* skorygowanego o skumulowany współczynnik CPI w latach 2006-2014;
- koszt przyjęcia na SOR dziecka ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji trwającej poniżej 2 dni w leczeniu padaczki (*NFZ 110/2015*) – analogiczne jak w wariancie podstawowym (Tabela 43);
- koszt przyjęcia na SOR dorosłego ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (*NFZ 110/2015*) – analogiczne jak w wariancie podstawowym (Tabela 43);
- w związku z różnicami w skuteczności rozważanych terapii otrzymane koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR uśredniono w zależności od udziału chorych z zespołem Dravet, u których dana terapia spowodowała zaprzestanie napadów – analogicznie jak w wariancie podstawowym

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

Tabela 105. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).

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

Tabela 106. Średni roczny koszt stanu padaczkowego w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet, u którego występują napady padaczkowe – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).

Populacja	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Liczba wizyt	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego
dzieci	10%	1	3 120,00 zł	312,00 zł
dorośli	10%	1	4 004,00 zł	400,40 zł
Hospitalizacja OIOM	10%	1	9 130,94*	913,09 zł

Populacja	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Liczba wizyt	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego
				Koszt wystąpienia stanu padaczkowego u dziecka z napadami
				1 225,09 zł
				Koszt wystąpienia stanu padaczkowego u dorosłego z napadami
				1 313,49 zł

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

Tabela 107. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).

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

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

Tabela 108. Średni roczny koszt wizyt na oddziale SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).

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

3.9. Szybki przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki

Przewlekły charakter padaczki wymaga stałego objawowego leczenia chorych oraz zapewnienia innych form pomocy medycznej. Koszty leczenia padaczki skorelowane są z częstością występowania napadów. Oznacza to, że chorzy z aktywną padaczką wymagają opieki medycznej w szerszym zakresie niż chorzy z padaczką stabilną, tym samym generując większe nakłady finansowe. Na potrzeby niniejszego raportu przeprowadzony szybki przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących leczenia padaczki (w tym również zespołu Dravet) w celu zidentyfikowania danych dotyczących liczby hospitalizacji, konsultacji lekarskich oraz przyjęć na szpitalny oddział ratunkowy w przebiegu tego schorzenia.

W wyniku szybkiego przeglądu nie odnaleziono żadnej publikacji opisującej wykorzystanie zasobów medycznych u chorych z zespołem Dravet, natomiast odnaleziono kilka publikacji opisujących prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu oszacowanie kosztów leczenia padaczki w Polsce (Majkowski 2007, Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2011, Majkowska-Zwolińska 2008), 3 prace, w których populację docelową stanowiły dzieci (Ali 2014, Guerrini 2001, Prpić 2009) oraz 9 prac obejmujących chorych w różnym wieku na padaczkę (Swingler 1994, Jacoby 1998, De Zèlivourt 2000, Heaney 2000, Tetto 2002, Beghi 2004, Bolin 2012, Bolin 2014 i Bolin 2015).

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

Tabela 109. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do wieloośrodkowego polskiego badania kosztów padaczki (Majkowski 2007, Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2011).

Parametr	Wartość
Całkowita liczba chorych objętych badaniem	1 019
Liczba chorych objętych badaniem z wyłączeniem chorych z ośrodka we Lwowie	969
Liczba pacjentów po 3 miesiącach obserwacji	857
Liczba pacjentów po 6 miesiącach obserwacji	842
Liczba pacjentów po 9 miesiącach obserwacji	791
Liczba pacjentów po 12 miesiącach obserwacji	772
Wiek chorych	całkowita liczba chorych objętych badaniem od 3 miesięcy do 82 lat średnia: 27,82 lat, mediana:

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

W ramach powyższego badania określano częstość hospitalizacji oraz interwencji pogotowia ratunkowego w okresie rocznej obserwacji. Ogółem wśród 772 chorych z padaczką hospitalizowano 150 osób (19,4%), łączna liczba hospitalizacji wyniosła 215 co odpowiada częstości 1,43 hospitalizacji na osobę. W grupie 150 hospitalizowanych osób w ciągu roku liczba napadów wyniosła średnio 14,26/osobę w populacji kobiet oraz 111,21/osobę w populacji mężczyzn (w populacji mężczyzn u czterech chorych liczba napadów znacznie odbiegała od tendencji ogólnej – po wyłączeniu z obliczeń tych skrajnych wypadków, średnia liczba napadów wynosiła 22,3 na osobę). W ramach badania wykazano również zależność między liczbą hospitalizacji, a częstością napadów. Biorąc pod uwagę napady wtórne uogólnione oraz pierwotne toniczno-kloniczne występujące jako jeden rodzaj oraz jako napady mieszane u chorych hospitalizowanych wystąpiły łącznie 8 053 napady, co odpowiada średniej rocznej liczbie napadów w tej grupie pacjentów na poziomie 54,1 na osobę (w populacji niehospitalizowanej – 18,6 na osobę). W badaniu wykazano również zależność między częstością napadów w grupie chorych hospitalizowanych, a ilością hospitalizacji przypadających na osobę. Średnia liczba hospitalizacji przypadających na jednego chorego w podgrupie chorych bez napadów wyniosła 1,196, w podgrupie z liczbą napadów równą od 1 do 6 na rok – 1,249 oraz w populacji chorych z liczbą napadów w czasie roku przewyższającą 6 – 1,733. W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące hospitalizacji w populacji chorych z padaczką z roczną obserwacją (*Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009*).

Poza podgrupą pacjentów z ukończoną roczną obserwacją ze względów metodycznych analizę materiału zebranego w ramach polskiego badania przeprowadzono również w podgrupie pacjentów liczą-

cej 857 chorych z niepełną, a jedynie 3-, 6- lub 9-miesięczną obserwacją. Ogółem wśród 857 chorych z podgrupy obserwowanej krócej niż rok hospitalizowano 167 (19,4%) osób, łączna liczba hospitalizacji wyniosła 242 co odpowiada częstości 1,45 hospitalizacji na osobę (Majkowska-Zwolińska 2008).

Tabela 110. Hospitalizacja w populacji chorych z padaczką w Polsce (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).

Parametr	Wartość	
Roczna obserwacja		
Udział chorych hospitalizowanych	19,4% (150 z 772 chorych)	
	215, w tym:	
Łączna liczba hospitalizacji	<ul style="list-style-type: none"> • 21 związanych z napadem padaczkowym • 98 związanych z padaczką • 96 niezwiązanych z padaczką 	
Częstość hospitalizacji na chorego hospitalizowanego na rok	Populacja całkowita	1,433 (= 215/150)
	brak napadów	1,196 (= 67/56)
	od 1 do 6 napadów na rok	1,294 (= 44/34)
	powyżej 6 napadów na rok	1,733 (= 104/60)
	powyżej 1 napadu na rok	1,574 (= 148/94)
Częstość hospitalizacji na chorego na rok	Populacja całkowita	0,2785 (=215/772)
	brak napadów	0,2279 (= 67/294)
	od 1 do 6 napadów na rok	0,2304 (= 44/191)
	powyżej 6 napadów na rok	0,3624 (= 104/287)
	powyżej 1 napadu na rok	0,3096 (= 148/478)
Koszt hospitalizacji na chorego hospitalizowanego na rok	brak napadów	2 345,05 zł
	od 1 do 6 napadów na rok	3 267,90 zł
	powyżej 6 napadów na rok	4 160,40 zł
	powyżej 1 napadu na rok	3 280,40 zł
	ogółem	54,1
Częstość napadów w grupie chorych hospitalizowanych na chorego na rok	kobiety	14,26 (od 0 do 360)
	mężczyźni	111,21 (od 0 do 3 040)*
Liczba hospitalizacji w poszczególnych oddziałach	neurologia: 65	Ginekologia i położnictwo: 38
	neurochirurgia: 20	Psychiatria: 11

Parametr	Wartość
chirurgia: 18	OIOM: 3
pediatria: 12	Wewnętrzny: 11
zakaźny: 8	Reumatologia: 3
neuropsychiatria: 6	Pulmonologia: 4
kardiologia; 3	Onkologia: 1
laryngologia: 3	Ortopedia: 4
rehabilitacja: 4	Okulistyka: 1
3-, 6-, 9-miesięczna obserwacja	
Udział chorych hospitalizowanych	19,4% (167 z 857 chorych)
Łączna liczba hospitalizacji	242
Częstość napadów w grupie chorych hospitalizowanych na chorego na rok	1,4 (= 242/167)

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

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

W podgrupie chorych z roczną obserwacją (n =774) pogotowie ratunkowe udzieliło pomocy 78 (10,1%) chorym podczas 137 interwencji, natomiast w podgrupie chorych z niepełną roczną obserwacją (n=857) z pomocy pogotowia ratunkowego skorzystało 151 razy 88 (10,3%) pacjentów. Liczba interwencji na jednego chorego wyniosła odpowiednio 1,75 oraz 1,7 (w przeliczeniu wyłącznie na pacjentów korzystających z interwencji pogotowia ratunkowego tj. odpowiednio 78 i 88 chorych). Nie odnotowano różnic między grupami zależnych od miejsca gdzie udzielono pomocy – u około połowy chorych interwencja odbyła się w domu a u pozostałych chorych poza domem. Blisko 80% interwencji pogotowia ratunkowego spowodowanych było napadem padaczkowym, a u 7,3% związanych było z padaczką. W populacji chorych z roczną obserwacją 160 pacjentów zgłosiło się do izby przyjęć bądź zostali przywiezieni przez pogotowie ratunkowe, z kolei w podgrupie chorych z niepełną roczną obserwacją było to 175 chorych. Chorym tym udzielono odpowiednio 221 i 240 interwencji. Wskaźnik udzielania pomocy na jednego chorego wyniósł 1,38 (chorzy z roczną obserwacją) i 1,37 (chorzy z 3-, 6- lub 9-miesięczną obserwacją).

Tabela 111. Interwencje pogotowia ratunkowego i zgłoszenia do izby przyjęć w populacji chorych z padaczką w Polsce – roczna obserwacja (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).

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

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

Tabela 112. Wizyty ambulatoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (*Majkowski 2009*).

Parametr	Wartość
Liczba wizyt ambulatoryjnych poszcze-	łącznie: 6 509
	Inni specjaliści: 315

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

W ciągu roku badania diagnostyczne przeprowadzono u 541 (70%) chorych. Łącznie w tej podgrupie wykonano 1 041 badań diagnostycznych - średnio 1,92 na chorego. W przeliczeniu na wszystkich pacjentów objętych rocznym okresem obserwacji średnia liczba badań diagnostycznych w przeliczeniu na chorego wynosiła 1,35. Natomiast w ciągu roku u 536 (69,4%) wykonano 5 391 badań laboratoryjnych, co w przeliczeniu na jednego chorego daje średnio 10 badań laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę wszystkich 772 chorych – 6,98 badania (Majkowski 2009). W Tabeli 113 przedstawiono dane dotyczące badań diagnostycznych oraz laboratoryjnych w populacji chorych na padaczkę (Majkowski 2009).

Tabela 113. Badania diagnostyczne i laboratoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009).

Parametr	Wartość	
Liczba badań diagnostycznych	łącznie: 1 041	EEG: 737
	MR/CT: 134	Pozostałe: 170
Częstość badań diagnostycznych na pacjenta na rok	ogółem	1,35 (= 1 041/772)
	wyłącznie w populacji chorych, u których przeprowadzono badanie diagnostyczne	1,92 (=1 041/541)
Liczba badań laboratoryjnych	łącznie: 5 391	biochemiczne: 3 767
	hematologiczne: 1 012	analityczne: 311
	koagulologiczne: 133	endokrynologiczne: 115
	serologiczne: 27	immunologiczne: 10
	histopatologiczne: 10	bakteriologiczne: 3
	pozostałe: 3	
Częstość badań laboratoryjnych	ogółem	6,98 (=5 391/772)

Parametr	Wartość	
na pacjenta na rok	wyłącznie w populacji chorych, u których przeprowadzono badanie laboratoryjne	10,0 (= 5 391/536)

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

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

Tabela 114. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania *Guerrini 2001*

	Podgrupy chorych na padaczkę					
	NZ	RE	AP	LO	łącznie	
Liczebność	63	63	21	42	189	
Udział chłopców	47,6%	50,8%	47,6%	57,1%	50,8%	
Udział chorych w wieku	< 5 lat	38,1%	9,5%	9,5%	14,3%	20,1%
	5-14 lat	55,6%	66,7%	71,4%	64,3%	63,0%
	>14 lat	6,3%	23,8%	19,0%	21,4%	16,9%
Typ napadów	częściowe (z ang. <i>partial</i>)	41,3%	52,4%	66,7%	46,3%	42,2%
	uogólnione (z ang. <i>generalized</i>)	49,2%	44,4%	33,3%	45,2%	45,0%
	nieokreślone (z ang. <i>undetermined</i>)	4,8%	1,6%	-	7,1%	3,7%
	specjalne (z ang. <i>special</i>)	4,8%	1,6%	-	-	2,1%

NZ: chorzy z remisją choroby;

RE: chorzy z remisją;

AP: chorzy z aktywną padaczką nie lekooporną ;

LO: pacjenci z padaczką lekooporną.

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

Tabela 115. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (Guerrini 2001).

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

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

NZ: chorzy z remisją choroby;

RE: chorzy z remisją;

AP: chorzy z aktywną padaczką nie lekooporną ;

LO: pacjenci z padaczką lekooporną.

W kolejnej pracy populację docelową stanowiły dzieci urodzone między 1 styczniem 1988 roku, a 30 listopadem 2004 roku u których zdiagnozowano padaczkę, zdefiniowaną zgodnie z wytycznymi *International League Against Epilepsy* z 1989 roku oraz z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób (sekcja G40). Poza tym chory musiał mieć przepisany przynajmniej jeden lek przeciwpadaczkowy. Dokumentacje medyczne oraz socjodemograficzne zostały zaczerpnięte z bazy *The Health Improvement Network* (THIN) w której gromadzone są dane pochodzące od 255 lekarzy ogólnych (z ang. *general practitioners*) w Wielkiej Brytanii. W 2004 roku w bazie THIN znajdowały się dane około 3,2 mln pacjentów, co stanowiło 5,3% populacji Wielkiej Brytanii. W bazie THIN gromadzone są informacje o anonimowych pacjentach dotyczące demografii, diagnoz medycznych, recept, wyników badań laboratoryjnych i diagnostycznych oraz hospitalizacjach. W ramach analizy *Ali 2014* spośród 528 760 dzieci i młodzieży padaczkę zidentyfikowano u 2 020 chorych, z czego u 798 schorzenie to zostało nowo zdiagnozowane.

Tabela 116. Liczebność populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii z badania *Ali 2014*.

Świadczenie*	Czas od diagnozy padaczki							
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	6 lat	7 lat	8 lat

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

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

Tabela 117. Częstość wizyt lekarskich i ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii średnio w przeliczeniu na chorego na rok (Ali 2014).*

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

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

Prospektywne badanie (analiza typu „bottom-up”) Prpić 2009 miało na celu oszacowanie bezpośrednich kosztów leczenia dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Chorwacji. Populację docelową stanowili pacjenci oddziału neurologicznego i pediatrycznego (z ang. *the Department of Paediatrics and Department of Neurology*) w Uniwersyteckim Szpitalu w Rijeka (z ang. *University Hospital Centre Rijeka*) - drugiego pod względem wielkości szpitala w Chorwacji. Dane o chorych zostały zebrane w czasie 2 okresów obserwacyjnych: kwiecień 2002-kwiecień 2003 oraz sierpień 2003-sierpień 2004. W ramach badania 88 dzieci było prospektywnie obserwowane przez okres jednego roku, z czego ostatecznie do badania włączono 69 dzieci, w wieku od 3 miesięcy do 18 lat.

Tabela 118. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Prpic 2009.

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

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

Tabela 119. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Prpic 2009*.

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

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

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

W ramach najstarszego z odnalezionych badań w 1991 roku przeanalizowano dane 303 chorych na padaczkę leczonych w *Dundee Royal Infirmary* w Szkocji w celu oszacowania bezpośrednich koszt-

tów leczenia padaczki. Średni wiek chorych włączonych do analizy wynosił 37 lat, a mężczyźni stanowili 52% populacji (Swingler 1994).

Tabela 120. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Swingler 1994.

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

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

Tabela 121. Częstość hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Swingler 1994.

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

* oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 244 chorych odbyło 616 wizyt);

^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 122 chorych wykonano 208 badań);

^^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 51 chorych wykonano 57 badań);

oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych (u 36 chorych wykonano 37 badań).

W kolejnym przekrojowym badaniu *Jacoby 1998* populację docelową stanowili chorzy na padaczkę, u których wystąpiły napady w ciągu ostatnich 2 lat lub nie stwierdzono napadów (z powodu przyjmowania leków przeciwpadaczkowych). Dane o pacjentach zostały zebrane za pośrednictwem loso-

wo wybranych 31 lekarzy ogólnych z grupy 519 lekarzy z *Mersey Health Region* w Wielkiej Brytanii po stratyfikacji względem lokalizacji (wieś/miasto) oraz wielkości przychodni. Do badania włączono 1 341 chorych na padaczkę, w tym 151 dzieci poniżej 16 roku życia. Dane dotyczące przebiegu klinicznego choroby zostały zaczerpnięte od lekarzy ogólnych, natomiast informacje o liczbie hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz zużyciu leków przeciwpadaczkowych zebrano za pośrednictwem kwestionariuszy uzupełnianych przez chorych na padaczkę lub przez ich opiekunów. Wszystkie dane zostały zebrane w 1993 roku.

Tabela 122. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, interwencji pogotowani ratunkowego oraz wizyt u lekarza ogólnego w populacji dzieci i dorosłych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na roku z Jacoby 1998.

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

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

Tabela 123. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania De Zèlivourt 2000.

Parametr	Podgrupy wiekowe chorych na padaczkę			
	1 miesiąc – 15 lat	>15-60 lat	> 60 lat	
Udział kobiet	49%	44%	47%	
Średni wiek chorych	7 lat	31 lat	70 lat	
Liczebność pacjentów	<i>Follow-up 1 rok</i>	717	870	169
	<i>Follow-up 2 lata</i>	633	696	135

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

Tabela 124. Częstość wizyt ambulatoryjnych we Francji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (De Zèlivourt 2000).

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

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

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

Tabela 125. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań laboratoryjnych i diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na rok z badania *Heaney 2000*.

	Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. GP visits)	Wizyty specjalistyczne (z ang. specialist visits)	Badania laboratoryjne (z ang. lab tests)	Stężenie leków (z ang. serum AED determination)	Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. A&E admissions)
Kontynuacja leczenia 1 linii: monoterapia					
Belgia	4	2	1	2	0,1
Czechy	4	6	1	0,5	0
Francja	1,5	2,5	1	0	0,15
Włochy	6	3	1	1,5	0,01
Holandia	1	4	1	0	0,01
Polska	4	3,5	1,375	zmienna	1,7
Portugalia	5	2,5	0,5	0,25	0,44
Hiszpania	1	3	1	1	0
Szwecja	0,5	2	1,5	zmienna	0,05
Szwajcaria	zmienna	2,5	3	1	0,25
Turcja	0	3	2	1	0

	Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. GP visits)	Wizyty specjalistyczne (z ang. specialist visits)	Badania laboratoryjne (z ang. lab tests)	Stężenie leków (z ang. serum AED determination)	Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. A&E admissions)
Wielka Brytania	3	2	1	1	0
Niepowodzenia 1 linii leczenia (monoterapia) → leczenia 2 linii (monoterapia)					
Belgia	4	2	1	2	0,1
Czechy	4	6	1	0,5	0
Francja	1,5	3	1	0	0,15
Włochy	6	3	1	1,5	0,01
Holandia	2	7	1	0	0,01
Polska	4	4	1,375	zmienna	1,7
Portugalia	5	3,5	0,5	0,25	0,44
Hiszpania	1	4	1	Z	0
Szwecja	0,5	3,5	1,5	zmienna	0,05
Szwajcaria	zmienna	2,5	3	1	0,25
Turcja	0	4	2	1	0
Wielka Brytania	3	2	1	1	0
Niepowodzenia 1 linii leczenia (monoterapia) → leczenia 2 linii (monoterapia) → niepowodzenia 2 linii leczenia → politerapia					
Belgia	6	4	2	2	1
Czechy	5	12	2	2	0,01
Francja	1,5	3,5	1,5	0,5	0,15
Włochy	6	4	1	3	0,10
Holandia	2	6	2	0	0,20
Polska	5,75	5,75	2,7	zmienne	1,7
Portugalia	5	5	1	0,5	0,44
Hiszpania	2	5	3,5	2	1
Szwecja	0	4	1,5	zmienne	0,08
Szwajcaria	zmienna	5	3	3	0,25
Turcja	0	6	3	1	0,01
Wielka Brytania	4	4	1	1	0,3
Niepowodzenia 1 linii leczenia (monoterapia) → politerapia					

	Wizyty u lekarza ogólnego (z ang. <i>GP visits</i>)	Wizyty specjalistyczne (z ang. <i>specialist visits</i>)	Badania laboratoryjne (z ang. <i>lab tests</i>)	Stężenie leków (z ang. <i>serum AED determination</i>)	Szpitalny Oddział Ratunkowy (z ang. <i>A&E admissions</i>)
Belgia	6	4	1	2	1
Czechy	5	12	2	2	0,01
Francja	1,5	3,5	1,5	0,5	0,3
Włochy	6	4	1	3	0,1
Holandia	2	6	2	0	0,2
Polska	5,75	5,75	2,7	zmienne	1,7
Portugalia	5	5	1	0,5	0,44
Hiszpania	2	5	3,5	2	1
Szwecja	0	4	1,5	zmienne	0,08
Szwajcaria	zmienne	5	3	3	0,010,25
Turcja	0	6	3	1	0,01
Wielka Brytania	4	3	1	1	0,3

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

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

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

Tabela 126. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Tetto 2002.

		Podgrupy chorych na padaczkę						
		NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	łącznie
Liczebność		70	131	108	101	107	8	525
Udział mężczyzn		40%	45%	50%	42%	49%	53%	46%
Wiek	< 1 roku	2%	-	-	-	-	-	< 1%
	1-3 lat	7%	-	3%	11%	4%	-	4%
	4-14 lat	37%	18%	24%	15%	13%	-	20%
	15-34 lat	37%	58%	46%	48%	52%	62%	50%
	35-54 lat	13%	19%	16%	20%	22%	38%	19%
	> 54 lat	4%	5%	11%	6%	9%	-	7%
Czas trwania choroby	< 2 lat	74%	18%	1%	4%	8%	3%	13%
	2-3 lat	7%	58%	9%	26%	10%	5%	12%
	4-5 lat	6%	19%	17%	16%	8%	2%	10%
	> 5 laty	13%	5%	73%	54%	74%	90%	65%
Częściowa (z ang. <i>partial</i>):								68%
Idiopatyczna (z ang. <i>idiopathic</i>)		3%	7	3	3	-	-	3%
Kryptogenna (z ang. <i>cryptogenic</i>)		37	36	34	30	20	37	31%
Symptomatyczna (z ang. <i>symptomatic</i>)		16	15	30	46	58	63	34%
Uogólniona (z ang. <i>generalized</i>)								25%
Idiopatyczna (z ang. <i>idiopathic</i>)		26	34	20	10	5	-	19%
Symptomatyczna / kryptogenna (z ang. <i>symptomatic/cryptogenic</i>)		3	1	2	2	9	-	4%
Symptomatyczna (z ang. <i>symptomathic</i>)		-	-	-	2	6	-	2%
Nieokreślona (z ang. <i>undetermined</i>)								4%
Z częściowymi lub uogólnionymi napadami (z ang. <i>with partial and generalized seizures</i>)		-	-	-	-	-	1%	<1%
Bez jednoznacznych częściowych lub uogólnionych napadów (z ang. <i>without unequivocal partial or generalized seizures</i>)		7%	5%	5%	4%	-	-	4%
Specjalna (z ang. <i>special</i>)		-	1%	-	-	-	-	< 1%

	Podgrupy chorych na padaczkę						łącznie
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	
Nie sprecyzowano	8%	1%	6%	3%	1%	-	2%

NZ: chorzy nowozdiagnozowani;
 RE: chorzy z remisją;
 SN: chorzy z remisją lub ze sporadycznymi napadami;
 AP: chorzy z aktywną padaczką, nie lekooporną;
 LO: chorzy z padaczką lekooporną;
 ZCh: chorzy kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego.

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

Tabela 127. Częstość wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Tetto 2002.

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

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

- nowozdiagnozowanych (NZ, z ang. *Newly diagnosed*): chorzy z przynajmniej 2 napadami lub zakończonym procesem diagnostycznym wskazującym na padaczkę;
- z remisją (RE, z ang. *Remission*): chorzy z całkowicie kontrolowaną padaczką (≥ 1 rok od momentu włączenia do badania);

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

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

Tabela 128. Charakterystyka chorych na padaczkę z badania *Beghi 2004*.

		Podgrupy chorych na padaczkę					
		NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh
Liczebność		62	158	155	114	128	14
Liczba mężczyzn		37	74	82	48	71	6
Wiek	18-39 lat	36	102	94	65	77	10
	40-59 lat	11	37	38	34	42	3
	>59 lat	15	19	22	15	9	1
Napady częściowe (z ang. <i>partial seizures</i>)	proste (z ang. <i>simple</i>)	6	7	18	32	35	4
	złożone (z ang. <i>complex</i>)	8	7	36	51	86	9
	nieświadomość (z ang. <i>absence</i>)	1	3	12	11	8	-
Napady uogólnione (z ang. <i>generalized seizures</i>)	tonicznie-kloniczne (z ang. <i>tonic-clonic</i>)	6	9	28	18	39	4
	miokloniczne/ atoniczne/ akine- tyczne (z ang. <i>myoclonic/ atonic/ akinetic</i>)	-	1	3	2	9	-
Inne napady		4	1	5	7	16	2
Brak napadów		43	132	80	21	10	2

NZ: chorzy nowozdiagnozowani;

RE: chorzy z remisją;

SN: chorzy z remisją lub ze sporadycznymi napadami;

AP: chorzy z aktywną padaczką, nie lekooporną;

LO: chorzy z padaczką lekooporną;
ZCh: chorzy kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego.

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

*Tabela 129. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Beghi 2004.**

	Podgrupy chorych na padaczkę						łącznie
	NZ	RE	SN	AP	LO	ZCh	
Podstawowe badania biochemiczne i hematologiczne**	17,85	5,3	12,40	13,20	10,85	20,36	11,16
Ocena stężenia leków przeciwpadaczkowych	2,37	1,0	1,85	2,19	2,04	2,92	1,82
EEG	1,88	1,05	1,61	1,47	1,26	2,93	1,43
CT	0,21	0,05	0,05	0,09	0,05	0,14	0,07
MRI	0,22	0,12	0,09	0,10	0,11	0,29	0,12
ECG	0,18	0,04	0,05	0,12	0,13	0,57	0,10
Pozostałe badania diagnostyczne	0,37	0,14	0,20	0,31	0,32	1,00	0,27
Hospitalizacje	0,16	0,06	0,06	0,13	0,10	0,60	0,10
Poradnia neurologiczna	2,96	1,77	2,36	2,96	2,89	4,71	2,54
Poradnia internistyczna	0,04	0,02	0,06	0,11	0,08	0,00	0,06
Poradnia psychiatryczna	0,06	0,04	0,04	0,07	0,15	0,07	0,07
Poradnia neurochirurgiczna	0,04	0,01	0,02	0,02	0,02	0,42	0,03
Poradnia kardiologiczna	0,08	0,04	0,01	0,04	0,05	0,07	0,04
Poradnia psychologiczna	-	0,05	0,05	0,16	0,05	0,14	0,07
Pozostałe poradnie	0,22	0,12	0,16	0,33	0,40	0,64	0,25

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

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

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

Tabela 130. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Bolin 2012.*

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

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

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

Tabela 131. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badań Bolin 2014 i Bolin 2015.*

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

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

3.10. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 132. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z dyskontowaniem			
Brak dyskontowania kosztów	<code>drate_cost = 0</code>	Wyższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	<code>drate_effect = 0</code>	Wyższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
		wą Brak zmian w kosztach	
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	drate_cost = 10%	Niższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	drate_effect = 10%	Niższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy	Time_horizon = 30	Koszty i wyniki w obu ramionach nie wyższe niż w analizie podstawowej	Potwierdzono
Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów			
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	c_cycle_drugs = 0 c_cycle_add_drug_NSF = 0 c_cycle_recurrent_drugs = 0 c_cycle_recurrent_other = 0 c_cycle_other = 0	Koszt całkowity w obu ramionach równy 0 Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zmniejszenie dawki styrypentolu	daily_dose_STP = 49.3 × body_weight × 50%	Niższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Zwiększenie dawki styrypentolu	daily_dose_STP = 49.3 × body_weight × 50%	Wyższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny styrypentolu	Diacomit_250_60_price_ex_factory_net = ██████████ Diacomit_500_60_price_ex_factory_net = ██████████	Niższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Zwiększenie ceny styrypentolu	Diacomit_250_60_price_ex_factory_net = ██████████ Diacomit_500_60_price_ex_factory_net = ██████████	Wyższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Parametry związane z użytecznością			
Wszystkie użyteczności równe 0	utility_NAC = 0 utility_NSF = 0 utility_SF = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	utility_NAC = 1 utility_NSF = 1 utility_SF = 1	Wyniki zdrowotne w postaci QALY równe wynikom wyrażonym LYG	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z efektem zdrowotnym			
Zwiększenie prawdopodobieństwa całkowitego ustąpienia napadów w ramieniu STP	pResponse_FR_T1 = 30%	Wyższa wartość QALY w ramieniu strypentolu, brak zmiany wyników w ramieniu komparatorów	Potwierdzono
Założenie krzywej PFS o szybszym tempie wygasania (Weibulla)	pResponse_FR_T1 = 60%	Niższa wartość QALY w ramieniu strypentolu, brak zmiany wyników w ramieniu komparatorów	Potwierdzono

3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

3.12. Spis tabel

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	18
Tabela 2. Płeć oraz średni wiek i masa ciała pacjentów z zespołem Dravet (populacja badania STICLO).	34
Tabela 3. Średnia masa ciała w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce (GUS 2011, Estymator 2006).....	37
Tabela 4. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badanie STICLO (VPA + CLB + STP).	39
Tabela 5. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badanie STICLO (VPA + CLB).	39
Tabela 6. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badania z zastosowaniem topiramatu.	40
Tabela 7. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie / wolnych od napadów padaczki; badania z zastosowaniem lewetyracetamu.	41
Tabela 8. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach kontroli napadów po 2 miesiącach leczenia (efekt krótkookresowy) – analiza podstawowa.	42
Tabela 9. Struktura: wyjściowo (po ocenie skuteczności krótkookresowej) i po zakończeniu fazy bez zaślepienia w badaniu STICLO Francja.	43
Tabela 10. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + STP).	43
Tabela 11. Struktura: wyjściowo (po ocenie skuteczności krótkookresowej) i w horyzoncie długookresowym w badaniu Grosso 2005.	44
Tabela 12. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + TPM).	45
Tabela 13. Śmiertelność pacjentów z rozpoznaniem SMEI w badaniach pierwotnych.	47
Tabela 14. Założenia dotyczące śmiertelności chorych na SMEI przyjęte w innych modelach farmakoekonomicznych	48
Tabela 15. Skumulowane ryzyko zgonu pacjentów z rozpoznaniem SMEI w badaniu Skluzacek 2011.	49
Tabela 16. Wartości parametrów wykorzystanych w analizie przeżycia chorych z zespołem Dravet. .	53
Tabela 17. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS dla 2014 roku.	55
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem Dravet (Embase).	58
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem Dravet (Pubmed).	58
Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem Dravet (CEA Registry).	59

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkimi padaczkami, encefalopatią padaczkową, padaczkami lekoopornymi (Embase).	61
Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkimi padaczkami, encefalopatią padaczkową, padaczkami lekoopornymi (Pubmed).	61
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkimi padaczkami, encefalopatią padaczkową, padaczkami lekoopornymi (CEA Registry).	62
Tabela 24. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach (wyszukiwanie 2).	65
Tabela 25. Zestawienie wartości wykorzystanych w analizach użyteczności kosztów styrypentolu. ...	76
Tabela 26. Stany zdrowotne badania Verdian 2008 i odpowiadające im stany modelu.	78
Tabela 27. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.....	79
Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia testowane w analizie wrażliwości.	79
Tabela 29. Kategorie kosztów leczenia zespołu Dravet uwzględnione w modelu ekonomicznym.....	79
Tabela 30. Finansowanie produktu leczniczego Diacomit® – propozycja wnioskodawcy.	82
Tabela 31. Kalkulacja cen jednostkowych styrypentolu.....	83
Tabela 32. Średni ważony koszt za miligram substancji czynnych: walproinian, topiramata, lewatyracetam, prednizon, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, lamotrygina (NFZ 22/01/2016).	84
Tabela 33. Średni koszt za miligram substancji czynnej klobazam.....	85
Tabela 34. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – wariant podstawowy.	86
Tabela 35. Średni roczny koszt dalszego leczenia przeciwpadaczkowego – analiza podstawowa.	88
Tabela 36. Częstość hospitalizacji w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2009).	89
Tabela 37. Koszt jednostkowy hospitalizacji (NFZ 110/2015).	90
Tabela 38. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.	91
Tabela 39. Częstość wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet (Majkowski 2009).	92
Tabela 40. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej (NFZ 109/2015).	92
Tabela 41. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.	92
Tabela 42. Częstość przyjęć na Szpitalny Oddział Ratunkowy w ciągu roku w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce (Majkowska-Zwolińska 2008).	93
Tabela 43. Wycena pojedynczego przyjęcia na SOR zgodnie z przyjętymi założeniami (NFZ 110/2015).	93

Tabela 44. Średni roczny koszt pobytu na SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza podstawowa.	93
Tabela 45. Łączne roczne koszty leczenia szpitalnego, wizyt ambulatoryjnych i przyjęć na SOR w przebiegu zespołu Dravet – analiza podstawowa.	94
<i>Tabela 46. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.</i>	<i>95</i>
<i>Tabela 47. Zestawienie wyników w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania klinicznego.</i>	<i>98</i>
Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol) – Embase.	99
Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Diacomit® (styrypentol) – PubMed.	100
<i>Tabela 50. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.</i>	<i>102</i>
Tabela 51. Wyniki czeskiej analizy kosztów efektywności leku Diacomit® (Vocelka 2013).	102
Tabela 52. Analiza ekonomiczna przedstawiona w dokumencie CADTH 2015.	103
Tabela 53. Zestawienie różniących wartości parametrów w analizie CDR i niniejszym opracowaniu.	105
Tabela 54. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywoć.	107
Tabela 55. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt.	108
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (analiza podstawowa).	109
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (analiza podstawowa).	110
Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (analiza podstawowa).	112
Tabela 59. Oszacowanie cen progowych produktu Diacomit® (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB).	114
Tabela 60. Oszacowanie cen progowych produktu Diacomit® (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM).	114
Tabela 61. Oszacowanie cen progowych produktu Diacomit® (VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV).	115
<i>Tabela 62. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.</i>	<i>116</i>
<i>Tabela 63. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP).</i>	<i>121</i>
<i>Tabela 64. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP+P).</i>	<i>125</i>
<i>Tabela 65. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP).</i>	<i>131</i>

Tabela 66. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP+P).	136
Tabela 67. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP)....	142
Tabela 68. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP+P).	147
Tabela 69. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (PPP).	152
Tabela 70. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (PPP+P).	152
Tabela 71. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości.	153
Tabela 72. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM.	154
Tabela 73. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV.	154
Tabela 74. Skumulowane prawdopodobieństwo zgonu (NSF/NAC)*	167
Tabela 75. Skuteczność krótkookresowa STP – warianty AW.	173
Tabela 76. Skuteczność krótkookresowa komparatora – warianty AW.	173
Tabela 77. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + STP) – AW (minimalne tempo progresji).	173
Tabela 78. Macierz rocznego prawdopodobieństwa przejść między stanami kontroli napadów w horyzoncie długookresowym (VPA + CLB + STP) – AW (maksymalne tempo progresji).	173
Tabela 79. Substancja czynna: walproinian (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	174
Tabela 80. Substancja czynna: topiramát (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	175
Tabela 81. Substancja czynna: lewetyracetam (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	176
Tabela 82. Substancja czynna: prednizon (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	181
Tabela 83. Substancja czynna: fenobarbital (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	181
Tabela 84. Substancja czynna: fenytoina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	182
Tabela 85. Substancja czynna: karbamazepina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	182
Tabela 86. Substancja czynna: lamotrygina (NFZ 22/01/2016, MZ 23/12/2015).	182
Tabela 87. Substancja czynna walproinian (MZ 23/12/2015).	184
Tabela 88. Substancja czynna: topiramát (MZ 23/12/2015).	186
Tabela 89. Substancja czynna: lewetyracetam (MZ 23/12/2015).	188
Tabela 90. Substancja czynna: prednizon (MZ 23/12/2015).	195
Tabela 91. Substancja czynna: fenobarbital (MZ 23/12/2015).	196
Tabela 92. Substancja czynna: fenytoina (MZ 23/12/2015).	196
Tabela 93. Substancja czynna: karbamazepina (MZ 23/12/2015).	196
Tabela 94. Substancja czynna: lamotrygina (MZ 23/12/2015).	197

Tabela 95. Ceny apteczne preparatu Frisium 10 mg x 20 kaps.	200
Tabela 96. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych – analiza wrażliwości.	200
Tabela 97. Zużycie leków przeciwpadaczkowych (dalsze leczenie) – wariant podstawowy.....	201
Tabela 98. Udziały terapii stosowanych jako kolejny rzut leczeniu zespołu Dravet.	201
Tabela 99. Oszacowanie kosztu hospitalizacji chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Majkowska-Zwolińska 2009).....	203
Tabela 100. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2006-2014.	203
Tabela 101. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Majkowski 2009).....	203
Tabela 102. Oszacowanie kosztu wizyt ambulatoryjnych chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Majkowski 2009).....	204
Tabela 103. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Guerrini 2001, Beghi 2004).....	205
Tabela 104. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (Guerrini 2001, Beghi 2004).....	206
Tabela 105. Średni roczny koszt hospitalizacji w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	207
Tabela 106. Średni roczny koszt stanu padaczkowego w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet, u którego występują napady padaczkowe– analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	207
Tabela 107. Średni roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	208
Tabela 108. Średni roczny koszt wizyt na oddziale SOR w przeliczeniu na chorego z zespołem Dravet – analiza wrażliwości (PeriPharm 2013).....	208
Tabela 109. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do wieloośrodkowego polskiego badania kosztów padaczki (Majkowski 2007, Majkowska-Zwolińska 2009, Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2011).....	209
Tabela 110. Hospitalizacja w populacji chorych z padaczką w Polsce (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).....	211
Tabela 111. Interwencje pogotowia ratunkowego i zgłoszenia do izby przyjęć w populacji chorych z padaczką w Polsce – roczna obserwacja (Majkowski 2010, Majkowska-Zwolińska 2008, Majkowska-Zwolińska 2009).....	213
Tabela 112. Wizyty ambulatoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009).....	213
Tabela 113. Badania diagnostyczne i laboratoryjne w populacji chorych na padaczkę w Polsce (Majkowski 2009).....	214
Tabela 114. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Guerrini 2001.....	215
Tabela 115. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (Guerrini 2001).....	216

Tabela 116. Liczebność populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii z badania Ali 2014.....	216
Tabela 117. Częstość wizyt lekarskich i ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji dzieci i młodzieży chorych na padaczkę w Wielkiej Brytanii średnio w przeliczeniu na chorego na rok (Ali 2014)*.....	217
Tabela 118. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Prpić 2009.....	218
Tabela 119. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Prpić 2009*.....	218
Tabela 120. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Swingler 1994.	219
Tabela 121. Częstość hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Swingler 1994.....	219
Tabela 122. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji , interwencji pogotowani ratunkowego oraz wizyt u lekarza ogólnego w populacji dzieci i dorosłych chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na roku z Jacoby 1998.	220
Tabela 123. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania De Zèlivourt 2000.	220
Tabela 124. Częstość wizyt ambulatoryjnych we Francji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok (De Zèlivourt 2000).....	221
Tabela 125. Częstość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz badań laboratoryjnych i diagnostycznych w przeliczeniu na chorego na rok z badania Heaney 2000.....	221
Tabela 126. Charakterystyka chorych na padaczkę włączonych do badania Tetto 2002.	224
Tabela 127. Częstość wizyt ambulatoryjnych oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych w populacji chorych na padaczkę w przeliczeniu na chorego na rok z badania Tetto 2002.....	225
Tabela 128. Charakterystyka chorych na padaczkę z badania Beghi 2004.	226
Tabela 129. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji we Włoszech średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Beghi 2004.*	227
Tabela 130. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badania Bolin 2012.*	228
Tabela 131. Częstość badań diagnostycznych, laboratoryjnych i hospitalizacji w Szwecji średnio w przeliczeniu na chorego na padaczkę na rok z badań Bolin 2014 i Bolin 2015.*	228
Tabela 132. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	228

3.13. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu progresywnego przebiegu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt...	31
Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia VPA + CLB + STP.....	33
Wykres 3. Skumulowane ryzyko zgonu w badaniu Sillanpää 2010.....	51
Wykres 4. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.....	56
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (wyszukiwanie 1).....	60
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (wyszukiwanie 2 – poszerzone).....	63
Wykres 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	101
Wykres 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (analiza podstawowa; PPP).....	110
Wykres 9. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (analiza podstawowa; PPP).....	111
Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (analiza podstawowa; PPP).....	113
Wykres 11. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP).....	124
Wykres 12. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB (PPP+P).....	128
Wykres 13. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP).....	134
Wykres 14. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + TPM (PPP+P).....	139
Wykres 15. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP).....	145
Wykres 16. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – VPA + CLB + STP vs VPA + CLB + LEV (PPP+P).....	150