

## **ANALIZA EKONOMICZNA**



# **CENOBAMAT (ONTOZRY) W LECZENIU LEKkoopORNEJ OGNISKOWEJ PADACZKI U DOROSŁYCH**

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 01.04.2022

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.**

Al. Jerozolimskie 181 B, 02-222 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE</b> .....	<b>12</b>
1.1. Cel.....	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	13
<b>2. METODYKA</b> .....	<b>16</b>
2.1. Technika analityczna .....	16
2.2. Struktura modelu .....	17
2.3. Populacja docelowa.....	20
2.4. Porównywane interwencje .....	20
2.5. Perspektywa analizy .....	20
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	20
2.7. Efekty zdrowotne .....	21
2.8. Koszty.....	23
2.9. ██████████ .....	23
2.10. Dyskontowanie .....	24
2.11. Korekta połowy cyklu.....	24
2.12. Próg opłacalności .....	24
2.13. Analiza wrażliwości.....	25
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE</b> .....	<b>27</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	27
3.2. Efektywność interwencji .....	27
3.3. Czas trwania terapii.....	40
3.4. Zdarzenia niepożądane .....	44
3.5. Przeżycie całkowite .....	48
3.6. Użyteczności .....	51
3.7. Zużycie zasobów .....	58
3.8. Koszty.....	72
<b>4. WYNIKI</b> .....	<b>93</b>
4.1. Wyniki dla porównania CNB vs komparator .....	93
4.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	105
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b> .....	<b>133</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	133



## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaike ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIC</b>	Kryterium informacyjne bayesowskie ( <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>BRV</b>	Brywaracetam ( <i>Brivaracetam</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CPI</b>	Wskaźnik cen i usług konsumpcyjnych ( <i>Consumer Price Index</i> )
<b>CNB</b>	Cenobamat ( <i>Cenobamate</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiografia ( <i>Electrocardiography</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )

<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>ILAE</b>	Międzynarodowa liga przeciwpadaczkowa ( <i>International League Against Epilepsy</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne grupy pacjentów
<b>LCM</b>	Lakozamid ( <i>Lacosamide</i> )
<b>LDD</b>	Limitowa dawka dobową
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja oceny technologii medycznych ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PDD</b>	Zalecana dawka dobową ( <i>Prescribed Daily Dose</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )



<b>SMC</b>	Szkockie konsorcjum medyczne ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności ( <i>Standardized Mortality Ratio</i> )
<b>SUDEP</b>	Nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn w przebiegu padaczki ( <i>Sudden unexpected death in epilepsy</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem ( <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> )
<b>TGB</b>	Tiagabina ( <i>Tiagabine</i> )
<b>TTD</b>	Czas trwania leczenia ( <i>Time To Discontinuation</i> )
<b>VGB</b>	Wigabatryna ( <i>Vigabatrin</i> )
<b>VNS</b>	Stymulacja nerwu błędnego ( <i>Vagus Nerve Stimulation</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności cenobamatu (CNB, preparat Ontozry®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w [REDACTED]

- **Metodyka**

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i oceną efektywności klinicznej, w ramach których został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo cenobamatu i komparatorów.

Zgodnie z definicją populacji docelowej, cenobamat w przypadku jego refundacji będzie stosowany jako [REDACTED]

Interwencją ocenianą w analizie jest cenobamat (CNB, preparat Ontozry®) stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego. Rozważanymi komparatorami dla terapii CNB są brywaracetam (BRV), lakozamid (LCM), tiagabina (TGB) i wigabatryna (VGB), stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Ze względu na potwierdzoną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność CNB w porównaniu z komparatorami analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na kohortowym modelu Markowa dostarczonym przez Zamawiającego (nazywanym dalej modelem globalnym), prognozującym koszty i efekty zdrowotne dla pacjentów z padaczką w dożywnym horyzoncie czasowym. Model został dostosowany do warunków polskich.

Dane dotyczące efektywności cenobamatu oraz komparatorów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej. W celu wyznaczenia odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa dla komparatorów wykorzystano odpowiednie współczynniki ilorazów szans (OR, ang. *odds ratio*) uzyskane z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Ceny preparatu Ontozry® uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED] Pozostałe dane kosztowe zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia



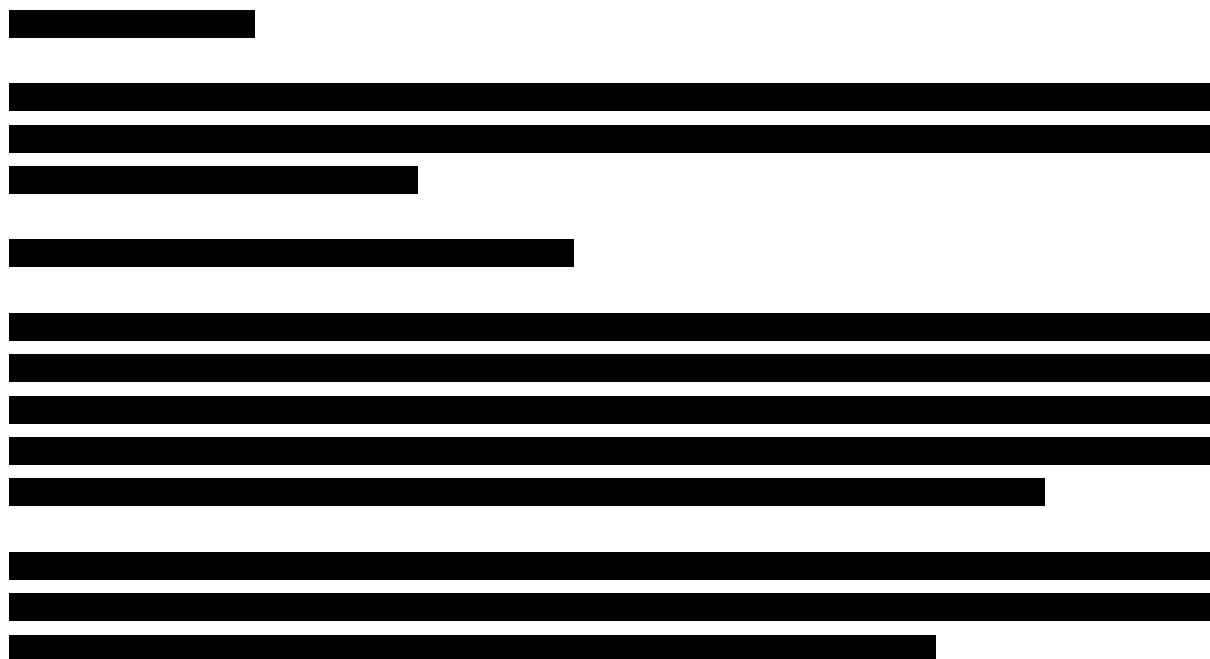
żywnościowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r., jak również z odnalezionych danych literaturowych. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty cenobamatu, koszty komparatorów, koszty terapii tła, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia napadów padaczkowych, koszty wizyt monitorujących, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty związane z leczeniem operacyjnym padaczki oraz koszty związane z wszczepieniem stymulatora nerwu błędnego (VNS).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obejmuje lata życia skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe dla CNB względem tych współczynników. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi regulacjami w tym zakresie.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

**CNB vs BRV**



**CNB vs LCM**



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**CNB vs TGB**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**CNB vs VGB**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności cenobamatu (CNB, preparat Ontozry®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu [REDACTED]

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### POPULACJA

### INTERWENCJA

Cenobamat (CNB, preparat Ontozry®) stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [1].

### KOMPARATORY

- Brywaracetam (BRV) stosowany w dawce podtrzymującej 50–200 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [2],
- Lakozamid (LCM) stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [3–12],
- Wigabatryna (VGB) stosowana w dawce podtrzymującej 2–3 g/d w pojedynczej dawce lub dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [13],
- Tiagabina (TGB) stosowana w dawce podtrzymującej 15–70 mg/d w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [14],

stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

## PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [15].

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [16].

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie bezpośrednie CNB vs placebo oraz porównanie pośrednie CNB względem komparatorów (BRV, LCM, VGB i TGB) za pomocą metody Büchera. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając OR wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków. W ten sam sposób przeprowadzono porównanie z zastosowaniem parametrów bezwzględnych, tj. RD, NNH/NNT [16].

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [17] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie - należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów - dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności cenobamatu w porównaniu z rozważanymi komparatorami, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [18], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie wykazanie wyższości cenobamatu nad którymkolwiek z komparatorów. W związku z powyższym dla wszystkich porównań zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe, przy których wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

[Redacted content]

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie  $L$  oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś  $K$  dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.



Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [18], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12). [REDACTED]

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [18], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Cenę progową w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR wyznaczono jako cenę zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe. [REDACTED]

## 2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [19], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa, aby uchwycić długoterminowy, przewlekły charakter schorzenia. Struktura modelu, zobrazowana na poniższym schemacie (Rysunek 1), przedstawia przechodzenie pacjentów pomiędzy stanami zdrowia i ma na celu uchwycenie stanów zdrowia w zależności od odpowiedzi klinicznej (tj. zmniejszenia częstości napadów) na cenobamat i jego komparatory, w tym odsetka pacjentów uzyskujących brak napadów. W strukturze uchwycono również przechodzenie pacjentów do kolejnych terapii lekami przeciwpadaczkowymi i procedur inwazyjnych, tj. stymulacji nerwu błędnego (VNS, ang. *vagus nerve stimulation*) i zabiegu operacyjnego.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie zdrowia "Brak odpowiedzi (<50% zmniejszenie częstości napadów)", w którym rozpoczynają terapię dodaną z zastosowaniem cenobamatu lub komparatorów. Podczas leczenia pacjenci mogą cyklicznie przechodzić przez stany zdrowia związane z odpowiedzią. Stany zdrowia zdefiniowane na bazie poziomu odpowiedzi są powiązane ze względnym zmniejszeniem liczby napadów w porównaniu z wartością wyjściową, co jest zgodne z pierwszorzędowymi i drugorzędowymi punktami końcowymi badania C017:

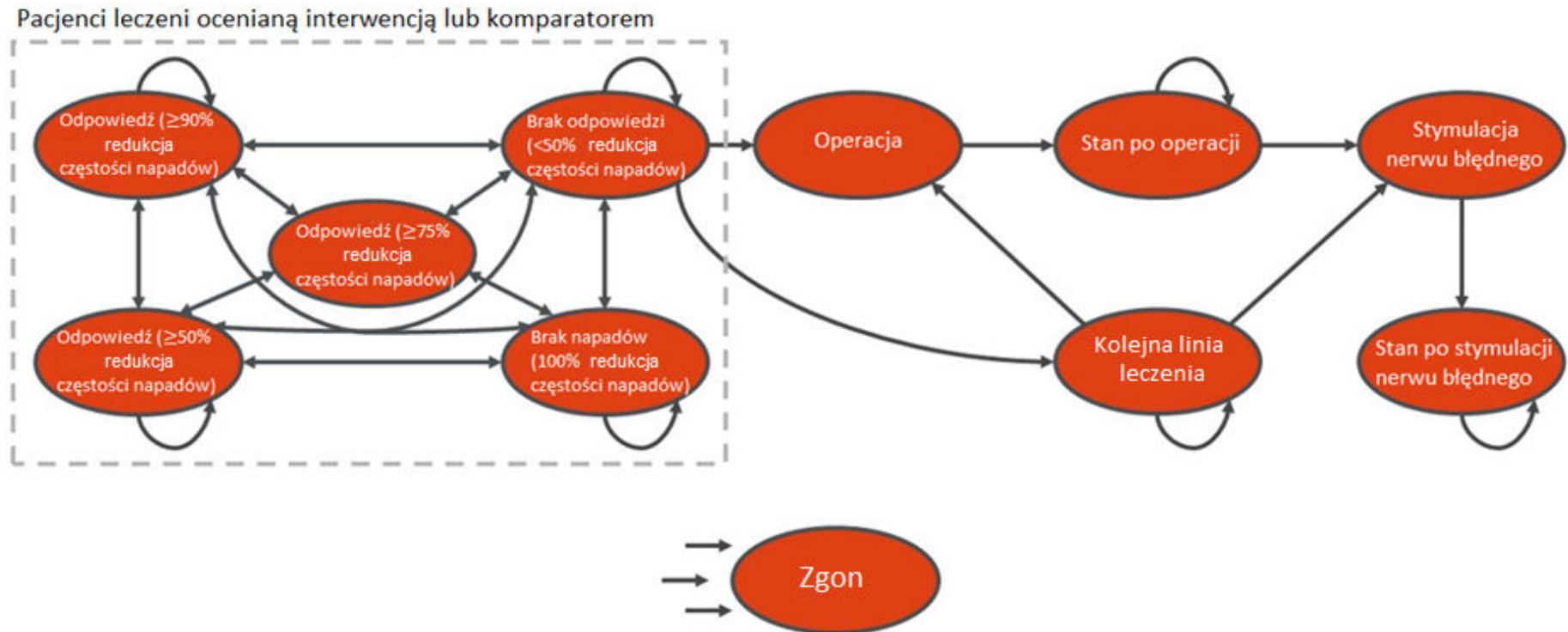
- brak odpowiedzi (<50% redukcja częstości napadów),
- umiarkowana odpowiedź (≥50% do <75% redukcja częstości napadów),
- wysoka odpowiedź (≥75% do <90% redukcja częstości napadów),
- bardzo wysoka odpowiedź (≥90% do <100% redukcja częstości napadów),
- całkowita odpowiedź tzn. brak napadów (100% redukcja częstości napadów).

Po zaprzestaniu leczenia cenobamatem lub komparatorami pacjenci mogą wejść w stan zdrowia "kolejna linia leczenia", w którym otrzymują kolejne kombinacje leków przeciwpadaczkowych. Pacjenci mogą opuścić ten stan zdrowia, jeśli kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub stymulacji nerwu błędnego i przejść do stanów zdrowia „operacja” lub „stymulacja nerwu błędnego”. Pacjenci niekwalifikujący się do procedur inwazyjnych pozostają na kolejnej linii leczenia przez resztę horyzontu czasowego modelu lub do momentu zgonu. W modelu przyjęto, że pacjenci, którzy uzyskali brak odpowiedzi, umiarkowaną odpowiedź lub wysoką odpowiedź na VNS lub zabieg operacyjny nadal otrzymują leki w kolejnej linii leczenia.

Pacjenci, którzy wchodzą w stan zdrowia "operacja" lub "stymulacja nerwu błędnego" pozostają w nim przez jeden cykl, następnie przechodzą do stanu zdrowia "po operacji" / „po stymulacji nerwu błędnego” i pozostają w nim aż do zgonu.

Struktura modelu została przedstawiona na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.  
Struktura modelu ekonomicznego



Stany zdrowia, które mają górną granicę, wzajemnie się wykluczają np. odpowiedź  $\geq 90\%$  jest domyślnie ograniczona przez  $< 100\%$

## 2.3. Populacja docelowa



## 2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest cenobamat (CNB, preparat Ontozry®) stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgodnie z zapisami ChPL [1].

Rozważanymi komparatorami dla terapii CNB są:

- brywaracetam (BRV) stosowany w dawce podtrzymującej 50–200 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [2],
- lakoamid (LCM) stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [3–12],
- wigabatryna (VGB) stosowana w dawce podtrzymującej 2–3 g/d w pojedynczej dawce lub dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [13],
- tiagabina (TGB) stosowana w dawce podtrzymującej 15–70 mg/d w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [14],

stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu współpłacenia za leki zgodnie z wytycznymi AOTMiT [17] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [18].

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Do modelu zaimplementowano 60-letni horyzont czasowy. Ze względu na fakt, iż średni wiek pacjentów z padaczką w badaniu klinicznym C017 wynosił 39,8 lat, przyjęcie takiego horyzontu czasowego w analizie odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu [19]. Stosowanie terapii poprawiających kontrolę padaczki zmniejsza ryzyko występowania napadów padaczkowych, zatem różnice w zakresie wpływu na poprawę kontroli padaczki między interwencjami mogą przełożyć się na różnice w wynikach modelowania. Przyjęcie dożywotniego horyzontu pozwala w takim przypadku w sposób właściwy uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne.

Zgodnie z danymi klinicznymi około ■■■■ pacjentów kontynuowało leczenie dwa lata po wejściu do otwartej fazy przedłużonej badania klinicznego C017. Co więcej, około ■■■■ pacjentów kontynuowało leczenie po czterech latach. Również ekstrapolacja krzywych określających czas trwania leczenia wskazuje na długoletnie stosowanie cenobamatu przez pacjentów. Dowodzi to korzyści klinicznych wynikających z leczenia cenobamatem rozciągających się przez wiele lat, ponieważ pacjenci nadal reagują na leczenie, co dodatkowo uzasadnia wybór dożywotniego horyzontu czasowego analizy (por. rozdz. 3.3) [19].

Założony horyzont czasowy jest zatem zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [17], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 5 lat (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których, jak w przypadku padaczki, przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywotni pacjenta.

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- odpowiedzi na leczenie,
- częstości występowania napadów padaczkowych,
- czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*),
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych,
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*).

Dane dotyczące efektywności cenobamatu oraz komparatorów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [16].

Badania randomizowane C013 (obejmujące pacjentów stosujących dawkę 200 mg cenobamatu) i C017 (obejmujące pacjentów stosujących dawki 100 mg, 200 mg i 400 mg cenobamatu) wykazały, że leczenie cenobamatem znacząco zmniejsza częstość napadów i jest związane ze znacznie wyższymi wskaźnikami braku napadów u dorosłych z lekoopornymi ogniskowymi napadami padaczkowymi w porównaniu z placebo [16]. W trakcie jest również długoterminowe otwarte badanie III fazy C021 mające na celu ocenę bezpieczeństwa i farmakokinetyki cenobamatu jako terapii dodanej. Ponadto badanie to ma na celu scharakteryzowanie wskaźnika reakcji polekowej z eozynofilią i powikłaniami narządowymi (zespół DRESS) przy użyciu wolniejszego tempa miareczkowania [16, 19].

W analizie ekonomicznej w celu wyznaczenia efektywności CNB uwzględniono wyniki dotyczące efektywności z badania C017 oraz fazy przedłużonej tego badania – C017 OLE. W obliczeniach nie uwzględniono danych z badania C013, ponieważ jego okres obserwacji jest krótszy w porównaniu z badaniem C017 [16]. Ponadto zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w padaczce [20], okres utrzymania dawki dla badanego leku powinien trwać co najmniej 12 tygodni w celu wykazania, że skuteczność leczenia nie jest krótkotrwała. Warunek ten jest nie jest spełniony przez badanie C013. W badaniu tym faza utrzymania dawki wynosi 6 tygodni, co stanowi dodatkowy argument do nieuwzględnienia tego badania w obliczeniach ze względu na niewystarczająco długi okres obserwacji, aby określić długoterminową skuteczność cenobamatu. Ponadto maksymalna dawka cenobamatu w badaniu C013 wynosiła 200 mg, a żaden z pacjentów w tym badaniu nie mógł otrzymać maksymalnej dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego [1], tj. 400 mg. Dawkowanie pacjentów w badaniu C013 nie obejmowało zatem pełnego zakresu dawek, których można by oczekiwać w praktyce klinicznej. Należy mieć również na uwadze, że jednoczesne uwzględnienie danych z badań C017 i C013 byłoby trudne do wdrożenia ze względów technicznych. W badaniach tych wyniki prezentowane były w różnych punktach czasowych, zatem kumulacja tych dwóch źródeł danych wymagałaby dodatkowych założeń, co wpłynęłoby dodatkowo na obniżenie wiarygodności oszacowań.

Biorąc pod uwagę brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących cenobamat i uwzględnione w analizie komparatory w ramach analizy klinicznej [16] przeprowadzono porównanie pośrednie, którego wyniki zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.3, 3.4 oraz 3.5.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie modeli mapujących zastosowanych do danych SF-6D z badania klinicznego C017. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych literaturowych (rozdz. 3.6).

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty cenobamatu,
- koszty komparatorów,
- koszty terapii tła,
- koszty wizyt specjalistycznych,
- koszty związane z napadami padaczkowymi,
- koszty związane z leczeniem operacyjnym padaczki,
- koszty związane z wszczepieniem stymulatora nerwu błędnego (VNS),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia.

W analizie zostały uwzględnione najbardziej aktualne koszty na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Koszty leków zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. [21], natomiast koszty procedur wyceniono w oparciu o następujące zarządzenia:

- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [22].
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [23].

W rozdziale 3.8, w którym wskazano koszty jednostkowe uwzględnione w analizie, podane źródła danych, w szczególności zarządzenia Prezesa NFZ, odnoszą się do najbardziej aktualnego zarządzenia zawierającego załącznik określający wycenę analizowanego świadczenia.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.



## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [17] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [18].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni do 5 cyklu oraz 84 dni od 6 cyklu, a zatem jest względnie długi, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art. 12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [24], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [25].



Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ilorazu szans, SMR i hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków, proporcji, prawdopodobieństw (np. prawdopodobieństwa zabiegu operacyjnego lub VNS, odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie operacyjne lub VNS, prawdopodobieństwa zgonu, redukcji częstości napadów w zależności od poziomu odpowiedzi na leczenie, współczynników *compliance*) oraz użyteczności przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1; w

przypadku użyteczności stanów zdrowia rozkłady dla poszczególnych stanów zdrowia (oprócz braku odpowiedzi na leczenie) zostały ograniczone od dołu wartościami sąsiednich/poprzednich stanów zdrowia (tak, aby stan zdrowia *odpowiedź na leczenie* miał lepszą użyteczność, niż stan *brak odpowiedzi na leczenie*);

- dla parametrów określających strukturę (tj. macierze przejścia między poszczególnymi stanami zdrowia), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów kosztowych, tj. średniego kosztu terapii tła i kolejnej linii leczenia (uwzględniającego koszty jednostkowe leków, częstości ich stosowania i dawkowanie), kosztów monitorowania pacjentów (uwzględniającego koszty i częstość wizyt specjalistycznych), kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględniającego koszty i częstość ich występowania) oraz kosztu leczenia napadu padaczkowego, przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla bazowej liczby napadów padaczkowych przyjęto rozkład normalny, zakładając tym samym, że najczęściej występujące obserwacje skupione są wokół średniej [26].

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- macierzy przejść między stanami zdrowia,
- współczynników ilorazu szans dla efektywności i bezpieczeństwa,
- kształtu krzywej czasu trwania leczenia cenobamatem,
- współczynników hazardu względnego dla przerywania terapii tiagabiny i wigabatryny,
- bazowej liczby napadów padaczkowych,
- wielkości dawek podtrzymujących komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów jednostkowych leków,
- kosztu leczenia napadu padaczkowego.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

Jako charakterystyki początkowe pacjentów z padaczką w modelu określone są wiek i odsetek mężczyzn w populacji. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu uwzględniono średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn z badania C017 [19]. Poniżej (Tabela 1) zestawiono dane przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 1.  
Charakterystyka pacjentów wykorzystana w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	■	■
Odsetek mężczyzn	■	■

### 3.2. Efektywność interwencji

#### 3.2.1. Odpowiedź na leczenie

Poziom odpowiedzi na leczenie cenobamatem został podzielony na 5 kategorii na podstawie zakresów względnej redukcji napadów padaczkowych w porównaniu z wartością wyjściową (Tabela 2).

Tabela 2.  
Definicje poszczególnych poziomów odpowiedzi na leczenie

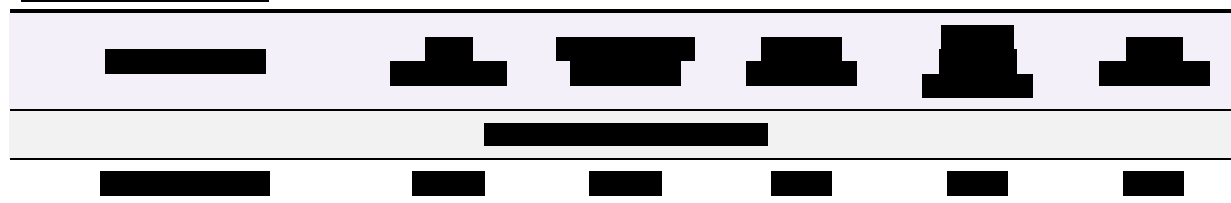
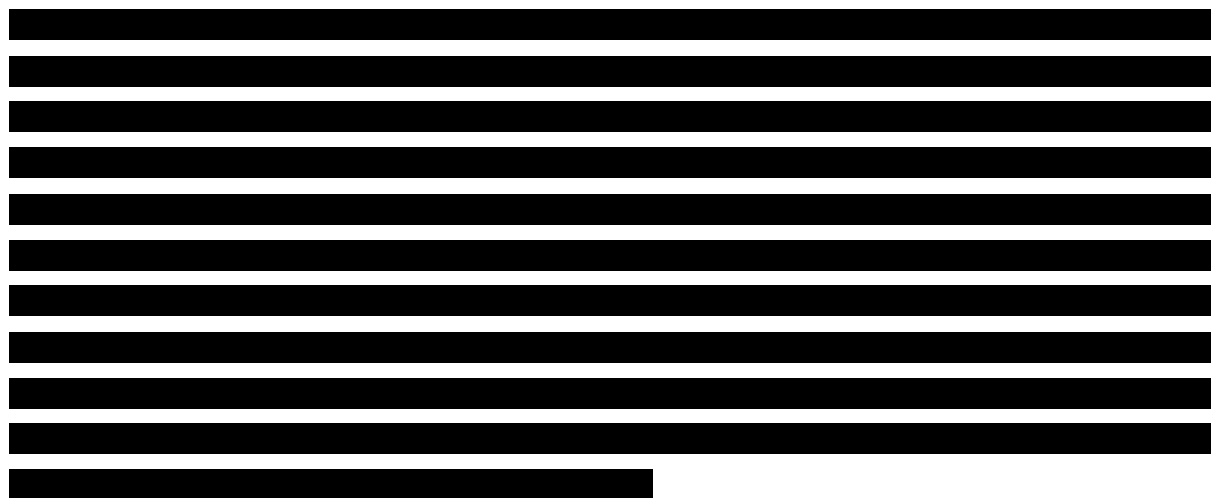
Poziom odpowiedzi	Definicja
<b>Brak odpowiedzi</b>	Niekontrolowana padaczka – redukcja częstości napadów mniejsza niż 50% po dodaniu terapii
<b>Umiarkowana odpowiedź</b>	50-75% redukcja częstości napadów po dodaniu terapii
<b>Wysoka odpowiedź</b>	75-90% redukcja częstości napadów po dodaniu terapii
<b>Bardzo wysoka odpowiedź</b>	90-100% redukcja częstości napadów po dodaniu terapii
<b>Pełna odpowiedź</b>	Brak napadów – 100% redukcja częstości napadów po dodaniu terapii

W analizie zastosowano dane dotyczące odpowiedzi na leczenie cenobamatem pochodzące z badania C017. Uwzględniono dane pacjenckie dla ramion 200 mg i 400 mg, ponieważ odzwierciedlają one przewidywany zakres dawek cenobamatu.

Dla każdego pacjenta określono poziom odpowiedzi na leczenie cenobamatem, wyznaczając względną redukcję napadów w ciągu ostatnich 28 dni w porównaniu z wyjściową częstością napadów. Wyniki dla cenobamatu z badania C017 po 12 tygodniach leczenia podtrzymującego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Rozkład pacjentów w badaniu C017 po 12 tygodniach leczenia podtrzymującego cenobamatem ze względu na poziom odpowiedzi

Poziom odpowiedzi	Odsetek pacjentów
Brak odpowiedzi	█
Umiarkowana odpowiedź	█
Wysoka odpowiedź	█
Bardzo wysoka odpowiedź	█
Pełna odpowiedź	█









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text] (por. rozdz. 1.2).

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości (Tabela 7).



Tabela 7.  
Wartości OR dla odpowiedzi na leczenie CNB vs komparatory przyjęte w analizie

Komparator	Wartość OR CNB vs komparator	
	≥50% redukcja napadów padaczkowych	Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych
<b>Analiza podstawowa</b>		
BRV	■	■
LCM	■	■
TGB	■	■
VGB	■	■
<b>Scenariusz OR MIN</b>		
BRV	■	■
LCM	■	■
TGB	■	■
VGB	■	■
<b>Scenariusz OR NS</b>		
BRV	■	■
LCM	■	■
TGB	■	■
VGB	■	■

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego zaimplementowane wartości OR są przeliczane następnie na wartości współczynników ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) (Tabela 8).

Tabela 8.  
Wartości RR dla odpowiedzi komparator vs CNB

Komparator	Wartości RR względem CNB			
	Umiarkowana odpowiedź	Wysoka odpowiedź	Bardzo wysoka odpowiedź	Pełna odpowiedź
BRV	■	■	■	■
LCM	■	■	■	■
TGB	■	■	■	■
VGB	■	■	■	■

Współczynniki RR w stosunku do cenobamatu zastosowano następnie do prawdopodobieństw przejścia dla cenobamatu w celu wygenerowania macierzy przejścia dla komparatorów. Macierze przejścia dla komparatorów ze względu na obszerność danych zestawione są w pliku modelu ekonomicznego na zakładce *Clinical Inputs*.

### 3.2.2. Odpowiedź na kolejną linię leczenia

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na kolejną linię leczenia przeciwpadaczkowego jest niższe w porównaniu z poziomem odpowiedzi na uprzednio zastosowaną terapię. W ramach badania Chen 2018 [28] wykazano, że wśród pacjentów z padaczką, u których okres wolny od napadu padaczkowego po rozpoczęciu stosowania pierwszego leku przeciwpadaczkowego był krótszy niż rok, występowało wyższe prawdopodobieństwo niekontrolowanej padaczki (tj. nieuzyskania całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych) po zastosowaniu każdego kolejnego leku przeciwpadaczkowego (OR = 1,73). Wartość OR z tego badania została wykorzystana w analizie do danych wejściowych efektywności w celu wyznaczenia poziomu odpowiedzi na leczenie w kolejnej linii leczenia populacji docelowej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Iloraz szans dla niekontrolowanej padaczki w kolejnej linii leczenia

Parametr	Wartość	Źródło
OR dla niekontrolowanej padaczki w kolejnej linii leczenia	1,73	Chen 2018

Zgodnie z komentarzem Evidence Review Group (ERG) przedstawionymi w ramach dokumentacji NICE dotyczącej oceny cenobamatu [29] w celu wyznaczenia efektywności kolejnej linii wartość OR z badania Chen 2018 powinna zostać odniesiona do najmniej efektywnego komparatora. Zgodnie z zestawem danych o efektywnościach przyjętych w niniejszej analizie (por. rozdz. 3.2.1), najmniej korzystne wartości OR uzyskano dla LCM. W związku z powyższym w celu uzyskania efektywności kolejnej linii, wartość OR = 1,73 z badania Chen 2018 zastosowano dla rozkładu odpowiedzi na leczenie przyjętego dla LCM.

Powyższe porównanie wartości OR dla komparatorów zostało dokonane jedynie na potrzeby określenia efektywności kolejnej linii leczenia. Nie należy przy tym wnioskować, że LCM ma niższą skuteczność niż pozostałe komparatory, w szczególności w porównaniu z TGB i VGB. Jak wskazano w ramach przeprowadzonego w analizie klinicznej porównania pośredniego, badania kliniczne dla TGB i VGB charakteryzowały się wysoką heterogenicznością w porównaniu z badaniami dla CNB pod względem stosowanej terapii tła. W badaniach dla TGB pacjenci byli leczeni uprzednio dwukrotnie większą średnią liczbą leków przeciwpadaczkowych w stosunku do pacjentów z badań dla CNB. Różnice obserwowano ponadto w zakresie rodzaju leków przeciwpadaczkowych stosowanych w chwili włączenia do badania. W szczególności, w badaniach dla CNB pacjenci byli leczeni głównie lekami nowszych generacji, podczas gdy w badaniach dla TGB i VGB terapia tła opierała się głównie o leki starszych generacji. Wspomniane różnice prawdopodobnie przełożyły się na niższy efekt terapeutyczny uzyskiwany w grupie referencyjnej badań dla TGB i VGB w stosunku do badań dla CNB. Z kolei niższy efekt terapii tła może się przełożyć na ogólny wyższy efekt interwencji dodanej (w analizowanym przypadku dla TBG i VGB). Należy pamiętać, że badania dla TGB i VGB zostały przeprowadzone 20–30 lat przed badaniami dla CNB i od tego czasu nastąpił znaczny postęp w

zakresie poprawy jakości prowadzonych badań klinicznych. Z tego powodu ilościowe porównanie wartości OR między sobą należy traktować z ostrożnością [16].

Poniżej zestawiono rozkład odpowiedzi na kolejną linię leczenia wyznaczony w modelu ekonomicznym na podstawie danych dla LCM oraz wartości OR z badania Chen 2018 (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Rozkład odpowiedzi na kolejną linię leczenia przyjęty w analizie**

Poziom odpowiedzi	Odsetek pacjentów
Brak odpowiedzi	■
Umiarkowana odpowiedź	■
Wysoka odpowiedź	■
Bardzo wysoka odpowiedź	■
Pełna odpowiedź	■

### 3.2.3. Efektywność procedur inwazyjnych

Zgodnie z modelem globalnym odsetki pacjentów uzyskujących odpowiednie poziomy odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem zabiegu operacyjnego zaczerpnięto z badania Picot 2016 [30], w ramach którego oceniano efektywność kosztową operacji resekcyjnej i leczenia zachowawczego w kontrolowanej grupie 289 dorosłych pacjentów z padaczką ogniskową z 15 francuskich ośrodków. Skuteczność zdefiniowano jako całkowity brak napadów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, zgodnie z klasą 1 Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. *International League Against Epilepsy*) [30]. Została ona osiągnięta u 69% pacjentów, a wartość ta została uwzględniona w niniejszej analizie jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak napadów (100% redukcja częstości napadów) po zabiegu operacyjnym. Zgodnie z założeniami przyjętymi w oryginalnym modelu odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów po zabiegu operacyjnym przyjęto równy odsetkowi pacjentów z badania Picot 2016 [30], którzy zostali ocenieni jako klasa 2 ILAE, tzn. występowanie jedynie aury padaczkowej po zabiegu operacyjnym (5,2%).

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie po zastosowaniu VNS przyjęto na podstawie badania Hamilton 2018 [31], w ramach którego dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji elektronicznej dorosłych pacjentów, którym wszczepiono VNS w okresie od czerwca 2014 r. do czerwca 2017 r. w ośrodku Queen Elizabeth Hospital Birmingham w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z jego wynikami 59% pacjentów uzyskało co najmniej 50% redukcję częstości napadów, a 6% pacjentów – brak napadów padaczkowych. Powyższe wartości zostały uwzględnione jako efektywność VNS w niniejszej analizie.

Prawdopodobieństwa zgonu związanego z zabiegiem chirurgicznym lub VNS pochodzą z kolei z badań Sperling 2016 [32] oraz Granbichler 2015 [33]. W ramach badania Sperling 2016 raportowano




Zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego przyjęto, że pacjenci z redukcją częstości napadów poniżej 90% (brak odpowiedzi, umiarkowana odpowiedź oraz wysoka odpowiedź) po zastosowaniu zabiegu chirurgicznego lub VNS, wymagają dalszego stosowania leków przeciwpadaczkowych kolejnej linii leczenia (odpowiednio [redacted] pacjentów wymagających stosowania leków przeciwpadaczkowych).

### 3.2.4. Częstość występowania napadów padaczkowych

W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące typy napadów padaczkowych:

- napad ogniskowy świadomy,
- napad ogniskowy z zaburzoną świadomością,
- napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny.

[redacted]  
[redacted] Wartości przyjęte w modelu globalnym w ujęciu 4-tygodniowym przedstawiono poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Bazowa średnia liczba napadów / 4 tygodnie – wartości przyjęte w modelu globalnym

Parametr	Napad ogniskowy świadomy	Napad ogniskowy z zaburzoną świadomością	Napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny
Bazowa średnia liczba napadów / 4 tygodnie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W ramach dokumentacji analizy złożonej do NICE [29] udostępniono mediany bazowych liczb napadów padaczkowych w badaniach C017 i C013 (Tabela 14).


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

Zgodnie z powyższą tabelą nie wszyscy pacjenci w badaniach mieli raportowane każdy typ napadu, np. w ramieniu placebo badania C017 dane dotyczące napadu ogniskowego świadomego były raportowane u [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W ramach dokumentacji NICE Evidence Review Groups (ERG) wskazało z kolei, że właściwszym podejściem do przeliczenia danych z badań C013 i C017 będzie założenie, że pacjenci, dla których nie raportowano wartości dotyczących liczby rozważanego typu napadu padaczkowego, nie doświadczyli żadnego napadu tego typu [29]. Obliczenia średniej liczby napadów przy takim podejściu przedstawiono poniżej (Tabela 16).



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

Do powyższych wartości w kolejnych cyklach stosowane są odsetki pacjentów określające poziom redukcji napadów w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dane dotyczące średniej redukcji częstotliwości poszczególnych typów napadów w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie zostały wygenerowane z wykorzystaniem danych pacjenckich z badania C017 [19] (Tabela 18). Względne zmniejszenie liczby napadów na cykl u pacjentów, którzy otrzymali kolejną linię leczenia lub procedury inwazyjne uzyskano, ważąc poniższe wartości rozkładem odpowiedzi pacjentów na zastosowane leczenie podanym w rozdziałach 3.2.2 i 3.2.3.

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

### 3.3. Czas trwania terapii

Pacjenci przechodzą między stanami określającymi poziom odpowiedzi na leczenie interwencją ocenianą lub komparatorami do momentu przerwania leczenia, który określany jest na podstawie odpowiednich krzywych czasu trwania leczenia (TTD, ang. *time to discontinuation*). Następnie pacjenci przechodzą do stanu „kolejna linia leczenia” [19].

W trakcie trwania badania C017 (faza zaślepienia) około [REDACTED] osób leczonych cenobamatem przerwało leczenie. Około [REDACTED] pacjentów kontynuowało leczenie dwa lata po wejściu do badania C017 OLE. W konsekwencji około [REDACTED] pacjentów pozostawało na leczeniu po dwóch latach od momentu rozpoczęcia badania C017. Z kolei w badaniu C021 około [REDACTED] pacjentów kontynuowało leczenie cenobamatem po dwóch latach od rozpoczęcia badania. Niższy odsetek pacjentów przerywających leczenie w badaniu C021 można być wynikiem wolniejszego zwiększania dawki w tym



badaniu w porównaniu z badaniem C017. Rozpatrując łącznie badania C017, C017 OLE i C021, 68,6% pacjentów pozostawało na leczeniu cenobamatem po dwóch latach od jego rozpoczęcia [19].

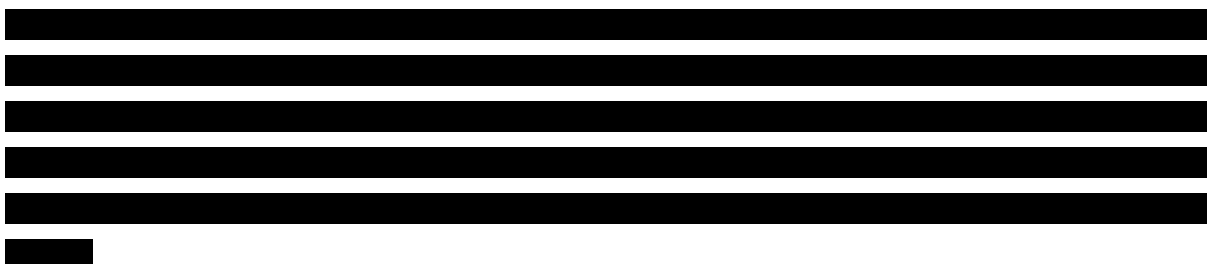
W celu wygenerowania krzywej Kaplana-Meiera dla czasu trwania terapii cenobamatem autorzy oryginalnego wykorzystali dane z badań C017, C017 OLE i C021, którą następnie ekstrapolowano przy użyciu rozkładów parametrycznych [19]. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, Gompertza, wykładniczym, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera. W pierwszej kolejności, przy wyborze rozkładu najlepiej dopasowanego do danych, kierowano się kryteriami AIC i BIC. Pod uwagę wzięto również ich wizualne dopasowanie. Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia cenobamatem (Tabela 19).



Na wykresie poniżej (Wykres 1) zestawiono wszystkie rozkłady parametryczne oraz krzywą Kaplana-Meiera.

[19].

**Wykres 1.**  
Czas trwania leczenia cenobamatem – ekstrapolacja



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkłady log-normalny, ponieważ zgodnie z kryteriami AIC i BIC stanowiły drugi najbardziej dopasowany rozkład do krzywej Kaplana-Meiera oraz spełniał kryterium płaskiego kształtu krzywej (scenariusz ToT).

**Tabela 20.**  
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii CNB

Scenariusz	CNB
Analiza podstawowa	Uogólniony gamma
Analiza wrażliwości (scenariusz ToT)	Log-normalny

Krzywe czasu trwania leczenia dla komparatorów wyznaczono poprzez zastosowanie do krzywej TTD dla cenobamatu odpowiednich wartości współczynnika hazardu (HR, ang. *hazard ratio*). Wartości te w ramach modelu oryginalnego zostały wyznaczone w sposób naiwny na podstawie dostępnych danych literaturowych.

Dla lakozamidu wykorzystano dane z publikacji Rosenfeld 2014 [34], która opisywała wyniki 8-letniego otwartego badania SP615. Pacjenci zostali zakwalifikowani do tego badania, jeśli uprzednio wzięli udział w podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym lub jednym z dwóch badań otwartych oceniających lakozamid jako terapię dodaną w leczeniu napadów częściowych.

W przypadku brywaracetamii wartość HR wyznaczono w oparciu o dane z publikacji O'Brien 2020 [35]. Celem tego badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa brywaracetamu w zindywidualizowanych dawkach  $\leq 200$  mg / dobę oraz ocena utrzymania efektywności leczenia u dorosłych z napadami ogniskowymi lub pierwotnie uogólnionymi włączonych do długoterminowego otwartego badania fazy 3 N01199, którzy uprzednio brali udział w podwójnie zaślepionych randomizowanych badaniach klinicznych. Pacjenci w ramach badania O'Brien 2020 obserwowani byli przez okres do 11 lat.

Badania kliniczne dla tiagabiny i wigabatryny zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej nie zawierały danych pozwalających na wyznaczenie wartości HR dla tych komparatorów względem cenobamatu. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że krzywa przerywania terapii dla tych leków jest taka sama jak dla cenobamatu (HR = 1). W ramach analizy wrażliwości dla obu leków przyjęto skrajną wartość HR = ■■■■ zgodną ze współczynnikiem przyjętym dla lakozamidu (scenariusz ToT\_HR).

Wartości HR dla przerywania leczenia komparatorami względem cenobamatu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

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

## 3.4. Zdarzenia niepożądane

### 3.4.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*) zaczerpnięto z badań włączonych do analizy klinicznej [16]. Zgodnie z metodyką przyjętą w oryginalnym modelu [19] wybrano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE – ang. *treatment-emergent adverse event*) bez względu na stopień ciężkości, które zgłoszono u ponad 5% badanych przyjmujących cenobamat. Dla fazy miareczkowania uwzględniono dane z badania C021, a dla fazy utrzymania dawki dane dotyczące bezpieczeństwa przyjęto na podstawie badania C017 [19]. Taki wybór źródeł danych uzasadniony jest tym, że tempo miareczkowania w badaniu C021 odzwierciedla przewidywany sposób miareczkowania, który będzie stosowany w praktyce klinicznej [29]. W ramach badania C017 w fazie miareczkowania dawka CNB była zwiększana szybciej, niż to wynika z zapisów charakterystyki produktu leczniczego [1] (w badaniu C017 terapię CNB rozpoczynano od 100 mg/d, zwiększając dawkę o 100 mg/d w odstępach tygodniowych). Wybór danych z badania C017 w fazie utrzymania dawki jest spójny z wyborem danych dotyczących efektywności (por. 3.2). Dostępne dane dla okresu obserwacji 12 tygodni przeliczono następnie na wartość prawdopodobieństwa na cykl 28-dniowy (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Występowanie TEAE – cenobamat

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło TEAE / 12 tygodni	Prawdopodobieństwo wystąpienia TEAE / 28 dni
<b>Faza miareczkowania (badanie C021)</b>		
Senność	■	■
Zawroty głowy	■	■
Bóle głowy	■	■
Zmęczenie	■	■
<b>Faza utrzymania dawki (badanie C017)</b>		
Senność	■	■
Zawroty głowy	■	■
Bóle głowy	■	■

W analogiczny sposób, jak w przypadku efektywności (por. rozdz. 3.2.1), w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa występowania TEAE wśród komparatorów, do powyższych wartości zastosowano wartości OR z przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego [16]. Konstrukcja modelu pozwala na wprowadzenie jednej wartości OR, która następnie stosowana jest do wszystkich wybranych zdarzeń niepożądanych. W analizie podstawowej wybrano zatem wartości OR raportowane w analizie klinicznej dla TEAE ogółem (Tabela 23 ■■■■■■)

(por. rozdz. 3.2.1).

**Tabela 23.**  
Wartości OR dla zdarzeń niepożądanych CNB vs komparatory przyjęte w analizie

Scenariusz analizy	Wartość OR CNB vs komparator			
	BRV	LCM	TGB	VGB
Analiza podstawowa	■	■	■	■
Scenariusz OR_NS	■	■	■	■

W oparciu o powyższe dane wyznaczono prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych na cykl 28-dniowy dla cenobamatu oraz poszczególnych komparatorów (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl 28-dniowy – analiza podstawowa

Zdarzenie niepożądane	CNB	BRV	LCM	TGB	VGB
	n/N (%)				
<b>Faza miareczkowania</b>					
Senność	■	■	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■	■	■
Bóle głowy	■	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■	■
<b>Faza utrzymania dawki</b>					
Senność	■	■	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■	■	■
Bóle głowy	■	■	■	■	■

Tabela 25.  
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl 28-dniowy – scenariusz OR\_NS

Zdarzenie niepożądane	CNB	BRV	LCM	TGB	VGB
	n/N (%)				
<b>Faza miareczkowania</b>					
Senność	■	■	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■	■	■
Bóle głowy	■	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■	■
<b>Faza utrzymania dawki</b>					
Senność	■	■	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■	■	■
Bóle głowy	■	■	■	■	■

Uwzględnienie powyższych zdarzeń niepożądanych ma wpływ na koszty (rozd. 3.8) oraz użyteczności stanów zdrowia (rozd. 3.6).

#### CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH W KOLEJNEJ LINII LECZENIA

Zgodnie z ustaleniami przedstawionymi w rozdziale 3.7.5 w analizie założono, że w kolejnej linii leczenia będą stosowane leki rozważane w niniejszej analizie jako komparatory, tj. brywaracetam, lakozamid, tiagabina i wigabatryna. Dlatego w celu określenia częstości TEAE występujących w kolejnej linii leczenia wyznaczono średnie prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla brywaracetamu, lakozamidu, tiagabiny i wigabatryny ważone ich rozkładem w kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.7.5). Ze względu na długoterminowy charakter stosowania kolejnej linii, w obliczeniach uwzględniono jedynie dane dla fazy utrzymania dawki (Tabela 26).

Tabela 26.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl 28-dniowy w kolejnej linii leczenia

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl 28-dniowy				Kolejna linia leczenia (średnia ważona rozkładem leków w kolejnej linii)
	BRV	LCM	TGB	VGB	
Senność	■	■	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■	■	■
Bóle głowy	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów stosujących dany lek w kolejnej linii	■	■	■	■	■

### 3.4.2. Zdarzenia niepożądane związane z VNS

Zdarzenia niepożądane związane z zabiegiem wszczepienia stymulatora nerwu błędnego (VNS) zostały przyjęte zgodnie z oryginalnym modelem [19]. W modelu prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów po zabiegu VNS zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Panebianco 2015 [36] zestawiającego zdarzenia niepożądane u pacjentów poddanych VNS w przypadku napadów częściowych. Uzyskane prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych nie zostały skorygowane, ponieważ założono, że mogą wystąpić jedynie w cyklu, w którym dokonano zabiegu. Dane dotyczące uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych związanych z wszczepieniem VNS zostały przedstawione poniżej (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z VNS

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo zdarzenia
Chrypka ze zmianą głosu	██████
Kaszel	██████
Duszność	██████
Ból	██████
Parestezja	██████
Infekcja	██████

### 3.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z zabiegiem operacyjnym

Zdarzenia niepożądane związane z operacją resekcji ogniska padaczkowego zostały przyjęte zgodnie z oryginalnym modelem [19]. W modelu prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów po operacji zaczerpnięto z badania Hadera 2013 [37], w którym przeprowadzono przegląd systematyczny w zakresie powikłań po leczeniu operacyjnym padaczki oraz inwazyjnym monitorowaniu elektroencefalograficznym. Uzyskane prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych nie zostały skorygowane, ponieważ założono, że mogą wystąpić jedynie w cyklu, w którym zabieg operacyjny w leczeniu padaczki został przeprowadzony. Dane dotyczące uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych związanych z operacją padaczki zostały przedstawione poniżej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z operacją**

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo
Powikłania neurologiczne	■
Infekcja	■
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	■
Zakrzepica żył głębokich/zator tętnicy płucnej	■
Krwiak wewnątrzczaszkowy	■
Zapalenie płuc	■
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	■
Wodogłowie	■

### 3.5. Przeżycie całkowite

Zgodnie z danymi literaturowymi wystąpienie napadu padaczkowego wiąże się z zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Niekiedy u chorych dochodzi do nagłego zgonu z niewyjaśnionych przyczyn (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). W przeważającej mierze SUDEP dotyczy osób w wieku 20-40 lat. Do najczęstszych przyczyn zgonu chorych dorosłych z padaczką należą: choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowe mózgu, nowotwory, infekcje dróg oddechowych, urazy i samobójstwa. Odpowiadają one za około 80% wszystkich zgonów. Chorzy często umierają z przyczyn, które doprowadziły do wystąpienia napadów padaczkowych [38].

Zastosowanie dodanej terapii przeciwpadaczkowej w skutecznych dawkach ma siedmiokrotnie większe prawdopodobieństwo redukcji częstości występowania pewnego lub prawdopodobnego SUDEP w porównaniu z placebo [39].

Zgodnie z powyższym w ramach modelu ekonomicznego stan zdrowia „Zgon” obejmuje pacjentów, którzy umierają zgodnie ze śmiertelnością dla populacji ogólnej skorygowaną o wyższe ryzyko zgonu z powodu wystąpienia napadu padaczkowego.

Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR, ang. *standardised mortality ratio*) determinujące wyższe ryzyko zgonu z powodu wystąpienia napadów padaczkowych zaczerpnięto z badania Trinka 2013 [40] analizującego dane dla 3334 pacjentów z padaczką w Tyrolu w Austrii, obserwowanych przez 30 lat. Badanie to raportowało wartości SMR dla pacjentów, którzy osiągnęli pełną odpowiedź na leczenie (stan bez napadów padaczkowych) (SMR = 1,6) oraz dla pacjentów, którzy nie osiągnęli pełnej odpowiedzi (SMR = 2,4).

Powyższe wartości SMR z badania Trinka 2013 zastosowano do stanów zdrowia dla poszczególnych poziomów odpowiedzi na leczenie. Wartości SMR dla pacjentów w kolejnej linii leczenia oraz u których zastosowano procedury inwazyjne wyznaczono na podstawie przyjętego rozkładu



odpowiedzi pacjentów na zastosowane leczenie (por. rozdz. 3.2.2). Współczynniki SMR dla poszczególnych stanów zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Wartości SMR dla zwiększonej śmiertelności pacjentów z padaczką w zależności od stanu zdrowia

Stan zdrowia	SMR
Brak odpowiedzi	■
Umiarkowana odpowiedź	■
Wysoka odpowiedź	■
Bardzo wysoka odpowiedź	■
Pełna odpowiedź	■
VNS	■
Stan po VNS	■
Zabieg operacyjny	■
Stan po zabiegu operacyjnym	■
Kolejna linia leczenia	■

## ŚMIERTELNOŚĆ OGÓLNA

W celu określenia śmiertelności ogólnej w Polsce wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) za 2020 rok [41]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2020)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,32%	51	0,77%	0,29%
1	0,03%	0,02%	52	0,85%	0,32%
2	0,02%	0,01%	53	0,93%	0,35%
3	0,02%	0,01%	54	1,02%	0,39%
4	0,01%	0,01%	55	1,11%	0,43%
5	0,01%	0,01%	56	1,22%	0,47%
6	0,01%	0,01%	57	1,34%	0,52%
7	0,01%	0,01%	58	1,47%	0,58%
8	0,01%	0,01%	59	1,61%	0,64%
9	0,01%	0,01%	60	1,77%	0,71%
10	0,01%	0,01%	61	1,93%	0,78%
11	0,01%	0,01%	62	2,11%	0,86%
12	0,01%	0,01%	63	2,30%	0,95%

<b>Wiek</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>	<b>Wiek</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>
13	0,01%	0,01%	64	2,50%	1,04%
14	0,02%	0,01%	65	2,71%	1,14%
15	0,02%	0,02%	66	2,94%	1,25%
16	0,03%	0,02%	67	3,18%	1,38%
17	0,04%	0,02%	68	3,42%	1,51%
18	0,05%	0,02%	69	3,67%	1,66%
19	0,06%	0,02%	70	3,93%	1,83%
20	0,07%	0,03%	71	4,20%	2,01%
21	0,08%	0,03%	72	4,50%	2,22%
22	0,09%	0,03%	73	4,83%	2,45%
23	0,09%	0,03%	74	5,20%	2,69%
24	0,10%	0,03%	75	5,61%	2,97%
25	0,10%	0,03%	76	6,06%	3,28%
26	0,11%	0,03%	77	6,57%	3,62%
27	0,11%	0,03%	78	7,14%	4,01%
28	0,12%	0,03%	79	7,77%	4,46%
29	0,13%	0,03%	80	8,48%	4,99%
30	0,14%	0,04%	81	9,27%	5,60%
31	0,14%	0,04%	82	10,14%	6,32%
32	0,16%	0,04%	83	11,11%	7,15%
33	0,17%	0,05%	84	12,15%	8,09%
34	0,18%	0,05%	85	13,28%	9,14%
35	0,19%	0,06%	86	14,48%	10,30%
36	0,21%	0,06%	87	15,73%	11,54%
37	0,22%	0,07%	88	17,02%	12,86%
38	0,24%	0,08%	89	18,36%	14,26%
39	0,26%	0,08%	90	19,72%	15,73%
40	0,28%	0,09%	91	21,12%	17,27%
41	0,30%	0,10%	92	22,56%	18,89%
42	0,33%	0,11%	93	24,03%	20,58%
43	0,36%	0,12%	94	25,52%	22,33%
44	0,39%	0,13%	95	27,05%	24,13%
45	0,43%	0,15%	96	28,58%	25,97%
46	0,47%	0,16%	97	30,12%	27,83%
47	0,52%	0,18%	98	31,66%	29,70%
48	0,58%	0,21%	99	33,19%	31,55%
49	0,64%	0,23%	100	34,70%	33,39%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
50	0,70%	0,26%	–	–	–

## 3.6. Użyteczności

W modelu uwzględnione zostały następujące parametry związane z jakością życia pacjentów z padaczką ogniskową:

- użyteczności dla następujących stanów zdrowia
  - brak odpowiedzi (<50% redukcja częstości napadów),
  - umiarkowana odpowiedź (≥50% do <75% redukcja częstości napadów),
  - wysoka odpowiedź (≥75% do <90% redukcja częstości napadów),
  - bardzo wysoka odpowiedź (≥90% do <100% redukcja częstości napadów),
  - całkowita odpowiedź tzn. brak napadów (100% redukcja częstości napadów),
- spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych [19].

### 3.6.1. Użyteczności stanów zdrowia

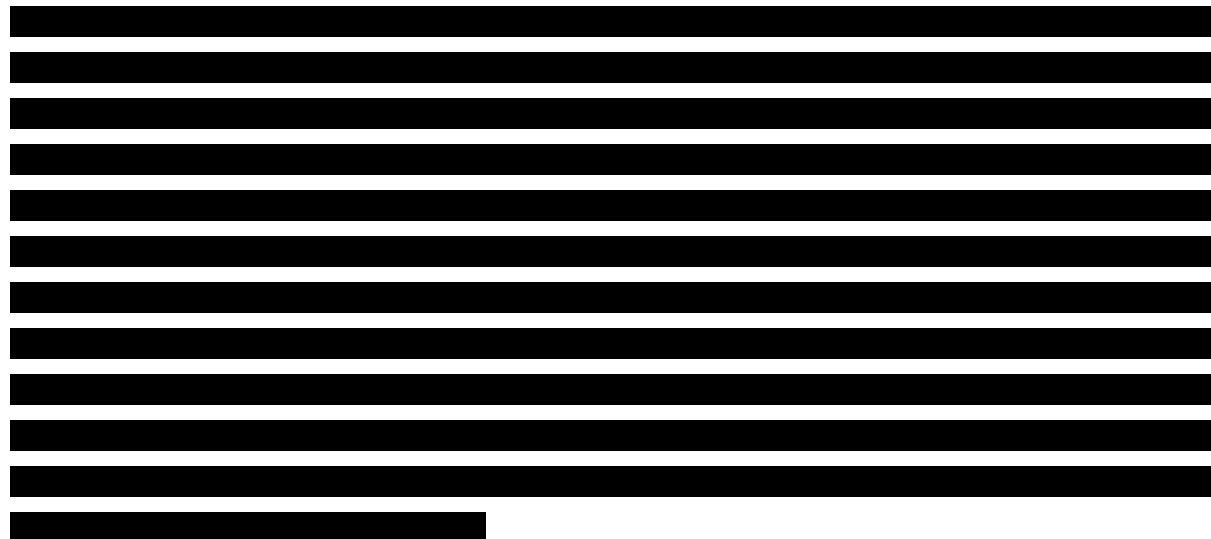
W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z padaczką ogniskową wykorzystano przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzony w ramach modelu oryginalnego [42] obejmujący przeszukanie 2 baz: MEDLINE oraz Embase. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeszukano bazę ISPOR [43]. Strategię oraz wyniki przeglądu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2, A.2). Jedynie 5 z odnalezionych badań raportowało średnie wartości użyteczności stanów zdrowia w padaczce ogniskowej [44–48], przy czym tylko w jednym badaniu [48] raportowano wyniki użyteczności dla pacjentów z napadami ogniskowymi w zależności od poziomu odpowiedzi na leczenie (brak napadów, redukcja częstości napadów, brak poprawy).

Publikacja Phumart 2018 [48] opisuje badanie przekrojowe przeprowadzone w szpitalu Srinagarind w Bangkoku (Tajlandia), do którego włączono osoby dorosłe z padaczkę zdiagnozowaną od co najmniej dwóch lat i leczonych przez co najmniej rok. Ponad 80% pacjentów miało zdiagnozowaną padaczkę ogniskową. Na podstawie prowadzonych przez pacjentów dzienników częstości napadów w okresie 12 miesięcy, określono stan kontroli napadów przy użyciu klasyfikacji ILAE z 2001 roku (brak napadów, redukcja częstości napadów, brak poprawy). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w badaniu wyznaczono na podstawie wypełnionych kwestionariuszy EQ-5D-3L przy założeniu tajskich norm użyteczności (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Użyteczności stanów zdrowia w badaniu Phumart 2018

Odpowiedź na leczenie	Średnia wartość użyteczności (SD)
Pacjenci wolni od napadów (n=67)	0,82 (0,15)

Odpowiedź na leczenie	Średnia wartość użyteczności (SD)
Redukcja częstości napadów padaczkowych (n=93)	0,79 (0,16)
Brak poprawy (n=64)	0,72 (0,21)



W celu dopasowania wartości użyteczności do wyników SF-6D populacji objętej badaniem, przeanalizowano cztery modele mapowania: model oparty na metodzie najmniejszych kwadratów (OLS, ang. *ordinary least squares*) oraz modele Tobit, Beta-Mixture i ALDMMM (ang. *adjusted limited dependent variable mixture models*). W obliczeniach uwzględniono trzy kluczowe zmienne:

- częstotliwość napadów w ciągu ostatnich 28 dni,
- brak napadów w ciągu ostatnich 28 dni oraz
- doświadczenie napadu ogniskowego przechodzącego w obustronny toniczno-kloniczny w ciągu ostatnich 8 tygodni (zmienna określająca ciężkość napadów) [49].

Zbadano również włączenia zmiennych socjodemograficznych oraz klinicznych (wiek, płeć, status zawodowy i czas od diagnozy choroby). Zmienne były włączane do modelu, jeśli były statystycznie istotne lub poprawiały dopasowanie modelu [49].

Jako preferowany model do mapowania użyteczności uznano model OLS ze względu na dobre dopasowanie do danych oraz łatwość w interpretacji w porównaniu z innymi modelami [19, 49] (██████). Należy również zwrócić uwagę, że model OLS jest najczęściej stosowaną metodą mapowania użyteczności [50]. Dlatego też mapowanie z wykorzystaniem tego modelu zostało uwzględnione w ramach analizy podstawowej.







- o wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego,
- o wodogłowie.

### SPADKI UŻYTECZNOŚCI DLA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH WYNIKAJĄCYCH ZE STOSOWANIA LEKÓW

Spadki użyteczności związane z występowaniem senności, zawrotów głowy, bólu głowy oraz zmęczenia, podobnie jak w oryginalnym modelu [19], zaczerpnięto z wielowymiarowej analizy przeprowadzonej w badaniu Kinderen 2016 [51]. W ramach tego badania zbudowano model regresji użyteczności dla pacjentów z padaczką, zgodnie z którym wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się ze spadkiem użyteczności wynoszącym [REDACTED]. Przyjęto, że czas naliczania spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego trwa 28 dni. Założono, że wielkość spadku użyteczności jest taka sama dla wszystkich zdarzeń w fazie miareczkowania, fazie utrzymania dawki oraz kolejnej linii leczenia (Tabela 35).

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

### SPADKI UŻYTECZNOŚCI DLA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH Z VNS

Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z VNS, jak w oryginalnym modelu [19], określono na podstawie badań Oppong 2011 [52] i Matza 2019 [53]. Spadki użyteczności dla zmiany głosu, kaszlu i duszności zaczerpnięto z badania Oppong 2011. Według przeglądu Ben-Menachem 2002 [54] odsetek pacjentów z kaszlem i dusznością po VNS z powodu padaczki wynosi odpowiednio 65% i 16% po 3 miesiącach od zabiegu, 55% i 13% po 12 miesiącach oraz 1,5 i 2,3% po 5 latach. Na tej podstawie można stwierdzić, że dla większości pacjentów czas do ustąpienia tych zdarzeń niepożądanych wynosił średnio ponad rok. W analizie przyjęto zatem czas ich trwania równy 1 rok. Podobnie zmiana głosu utrzymywała u 62% pacjentów po 3 miesiącach, u 55% po 1 roku i u 18,7% po 5 latach [54]. Choć średni czas trwania tego zdarzenia jest dłuższy niż 1 rok, założono, że spadek użyteczności związany ze zmianą głosu będzie naliczany w modelu przez 6 miesięcy ze względu na niewielką uciążliwość tego zdarzenia niepożądanego.

Spadek użyteczności związany z bólem i parestezją, jak w oryginalnym modelu [19], przyjęto zgodnie z badaniem Matza 2019 [53] na podstawie różnicy użyteczności między populacją ogólną a użytecznością osób doświadczających tych zdarzeń niepożądanych. Spadek użyteczności związany z infekcją został wyznaczony na podstawie danych z publikacji Chotai 2015 [55].



Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z VNS wraz z przyjętym okresem ich naliczania w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

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

### SPADKI UŻYTECZNOŚCI DLA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH Z ZABIEGIEM OPERACYJNYM

Spadki użyteczności zdarzeń niepożądanych związanych z zabiegiem operacyjnym oraz czas ich trwania, jak w oryginalnym modelu, zaczerpnięto z badań Chotai 2015 [55], Utne 2016 [56], McGill 2018 [57] i Mangen 2017 [58]. Spadki użyteczności dla powikłań neurologicznych, infekcji, krwiaka wewnątrzczaszkowego, wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego i wodogłowia wyznaczono zgodnie z badaniem Chotai 2015 [55]. Na podstawie tego badania ustalono również, że czas trwania tych zdarzeń większości przypadków wynosił 3 miesiące (91,31 dni). Powikłania neurologiczne ustępowały później, dlatego przyjęto dłuższy czas ich trwania – 6 miesięcy (182,63 dni). Spadek użyteczności związany z zatorowością płucną / zakrzepicą żył głębokich przyjęto jako średnią z wartości wyznaczonych na podstawie badań Chotai 2015 [55] i Utne 2016 [56]. Biorąc pod uwagę, że spadek użyteczności związany z zatorowością płucną trwał 12 miesięcy zgodnie z danymi w badaniu Chotai 2015 oraz brak odpowiednich danych dotyczących zakrzepicy żył głębokich, konserwatywnie założono, że spadek użyteczności dla zdarzenia zakrzepica żył głębokich/zator tętnicy płucnej będzie naliczany w modelu przez 3 miesiące. Spadek użyteczności dla aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wyznaczono na podstawie danych z badania z McGill 2018 [57] i założono czas jego naliczenia równy 3 miesiące (91,31 dni). Spadek użyteczności dla zapalenie płuc wyznaczono na podstawie danych z badania z Mangen 2017 [58], a okres jego naliczenia przyjęto równy 3 miesiące (91,31 dni).

Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z VNS wraz z przyjętym czasem ich naliczania w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

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



W tabeli poniżej (Tabela 38) przedstawiono zalecany schemat dostosowywania dawki, którego nie należy przyspieszać ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [1].

**Tabela 38.**  
**Zalecane dawkowanie u osób dorosłych z napadami ogniskowymi w przebiegu padaczki**

Faza leczenia	Dawka (na dobę, doustnie)	Czas trwania
Rozpoczęcie leczenia	12,5 mg	Tygodnie 1. i 2.
	25 mg	Tygodnie 3. i 4.
Dostosowywanie dawki	50 mg	Tygodnie 5. i 6.
	100 mg	Tygodnie 7. i 8.
	150 mg	Tygodnie 9. i 10.
Dawka docelowa	200 mg	Tygodnie 11. i 12. oraz kolejne
Optymalizacja dawki	Niektórzy pacjenci, którzy nie osiągną optymalnej kontroli napadów, mogą odnosić korzyści ze stosowania dawek powyżej 200 mg (zwiększanych o 50 mg/dobę co dwa tygodnie), wynoszących maksymalnie 400 mg na dobę.	

### 3.7.1.1. FAZA MIARECZKOWANIA

Sposób dostosowywania dawki cenobamatu w fazie miareczkowania w modelu ekonomicznym został określony zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego [1]. Rozpoczęcie leczenia cenobamatem rozpoczyna się od dawki 12,5 mg na dobę, a następnie co dwa tygodnie dawka jest stopniowo zwiększana i wynosi kolejno 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg aż do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej 200 mg na dobę (zdefiniowana dawka dobową DDD wg WHO [59]). Miareczkowanie trwa łącznie 12 tygodni (84 dni) co oznacza, że faza ta potrwa pierwsze trzy cykle modelu. Dawkowanie cenobamatu w fazie miareczkowania zostało szczegółowo przedstawione poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Dawkowanie cenobamatu – faza miareczkowania**

Tygodnie	1 i 2 tydz.	3 i 4 tydz.	5 i 6 tydz.	7 i 8 tydz.	9 i 10 tydz.	11 i 12 tydz.
Dawka [mg/dzień]	12,5	25	50	100	150	200

### 3.7.1.2. FAZA UTRZYMANIA DAWKI

Dawkowanie cenobamatu w trakcie fazy utrzymania dawki w modelu ekonomicznym zostało oparte na wynikach badania C017 [19]. W badaniu tym przedstawiono rozkład pacjentów ze względu na dawki cenobamatu stosowane podczas fazy utrzymania dawki w dwóch ramionach: 200 mg i 400 mg dawki docelowej. W analizie zastosowano uśredniony rozkład z obu ramion w celu zachowania spójności z przyjętymi danymi dotyczącymi efektywności. Rozkład ten został zaprezentowany w poniższej tabeli (Tabela 40). Suma zastosowanego rozkładu jest niższa niż 100%, co pozwala na uwzględnienie sytuacji, w których pacjenci przerywali leczenie podczas zwiększania dawki i w konsekwencji nie

przeszli do fazy utrzymania dawki [19]. Wyznaczony udział poszczególnych dawek cenobamatu był ważony zgodnie z odsetkiem pacjentów leczonych w fazie podtrzymującej badania. Ostatecznie średnia dawka cenobamatu w fazie utrzymania dawki wyniosła █████ mg na dobę (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Dawkowanie cenobamatu – faza utrzymania dawki**

Dawka dobową [mg]	Dane z badania C017 – liczba pacjentów n (%)		Średni rozkład pacjentów
	200 mg	400 mg	
Liczba pacjentów w ramieniu	████	████	
50	██████	██████	████
100	██████	██████	████
150	██████	██████	████
200	██████	██████	████
250	█	██████	████
300	█	██████	████
350	█	██████	████
400	█	██████	████
Średnia ważona dawka dobową cenobamatu [mg]:			████

## 3.7.2. Dawkowanie komparatorów

### 3.7.2.1. FAZA MIARECZKOWANIA

Czas trwania miareczkowania i harmonogramy zwiększania dawki dla poszczególnych komparatorów zostały ustalone zgodnie z odpowiednimi charakterystykami produktu leczniczego (ChPL) tak, aby w fazie utrzymania dawki osiągnąć odpowiednią dawkę podtrzymującą wskazaną w rozdziale 3.7.2.2.

Zgodnie z ChPL zalecana dawka początkowa brywaracetamu wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę [2]. Ze względu na brak precyzyjnych zapisów dotyczących sposobu zwiększania dawki, w analizie nie uwzględniono fazy miareczkowania brywaracetamu. Pacjenci stosujący ten lek od pierwszego cyklu naliczane mają dawkowanie z fazy utrzymania dawki (rozd. 3.7.2.2).

W przypadku lakozamidu zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę) [3]. W fazie utrzymania

dawki przyjęto, że pacjenci stosują 317,92 mg lakozamidu / dobę (patrz Tabela 43), przyjęto fazę miareczkowania w schemacie: 1 tydzień – 100 mg, 2 tydzień – 200 mg, 3 tydzień – 300 mg.

Początkowa dawka tiagabiny wynosi 5 do 10 mg/dobę, zwiększana co tydzień o 5 do 10 mg/dobę [14]. W ramach analizy przyjęto konserwatywnie wolniejsze zwiększanie dawki (o 5 mg/dobę co tydzień), co przekłada się na niższe koszty leczenia tiagabiną w modelu. Podtrzymująca dawka dobową przyjęta w analizie wynosi 32,39 mg, dlatego uwzględniono wzrost dobowej dawki tiagabiny w fazie miareczkowania do 30 mg w 6. tygodniu stosowania.

Dawka początkowa wigabatryny wynosi 1 g na dobę. Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o 0,5 g co tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta [13]. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że w fazie utrzymania dawki pacjenci stosują 2835,29 mg wigabatryny / dobę (patrz Tabela 45), uwzględniono następujący schemat fazy miareczkowania: 1 tydzień – 1000 mg, 2 tydzień – 1500 mg, 3 tydzień – 2000 mg, 4 tydzień 2500 mg / dobę. W ramach scenariusza Dos\_C analizy wrażliwości przyjęto dawkowanie w fazie utrzymania dawki dla tego leku wynoszące 2000 mg / dobę zgodnie z DDD (por. rozdz. 3.7.2.2), dlatego w tym scenariuszu analizy uwzględniono skrócenie fazy miareczkowania dla wigabatryny z 4 do 2 tygodni (1 tydzień: 1000 mg 2 tydzień: 1 500 mg).

Dane dotyczące miareczkowania komparatorów zostały zbiorczo zestawione w tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.  
Dawkowanie komparatorów – faza miareczkowania

Komparator	Opis dawkowania początkowego	Przyjęte założenia w analizie	
		Czas trwania miareczkowania	Dawka dobową przyjęta w analizie
Brywaracetam	Brak uwzględnienia okresu miareczkowania		
Lakozamid	Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę) [3].	3 tygodnie (21 dni)	1 tydzień: 100 mg 2 tydzień: 200 mg 3 tydzień: 300 mg
Tiagabina	Początkowa dawka wynosi 5 do 10 mg/dobę, zwiększana co tydzień o 5 do 10 mg/dobę. Dawka podtrzymująca wynosi 30 do 50 mg/dobę. [14].	6 tygodni (42 dni)	1 tydzień: 5 mg 2 tydzień: 10 mg 3 tydzień: 15 mg 4 tydzień: 20 mg 5 tydzień: 25 mg 6 tydzień: 30 mg
Wigabatryna	Maksymalną skuteczność obserwuje się zwykle po dawce 2 do 3 g na dobę. Dawka początkowa wynosi 1 g na dobę. Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o 0,5 g co tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta [13].	Analiza podstawowa: 4 tygodnie (28 dni)  Scenariusz Dos_C: 2 tygodnie (14 dni)	Analiza podstawowa: 1 tydzień :1000 mg 2 tydzień: 1500 mg 3 tydzień: 2000 mg 4 tydzień: 2500 mg  Scenariusz Dos_C: 1 tydzień :1000 mg 2 tydzień: 1500 mg

### 3.7.2.2. FAZA UTRZYMANIA DAWKI

W celu wyznaczenia średnich dawek podtrzymujących dla komparatorów zastosowano dane o dawkowaniu z badań klinicznych wykorzystanych do wyznaczenia współczynników OR dla odpowiedzi na leczenie (por. rozdz. 3.2). Podejście takie zapewnia spójność przyjętych dawek z odpowiadającymi im efektami klinicznymi.

W przypadku brywaracetamu zgodnie z danymi uwzględnionymi do wyznaczenia współczynników OR dla efektywności (por. rozdz. 3.2) uśredniono docelowe dawki stosowane w ramionach badań oceniających skuteczność BRV z analizy klinicznej [16] dla okresu obserwacji 12 tygodni. Na tej podstawie wyznaczono średnią dawkę dobową 118,60 mg (Tabela 42).

Tabela 42.  
Średnia dobową dawką BRV w podtrzymaniu – badania kliniczne

Publikacja	Ramię	OI [tyg.]	Liczba pacjentów	Dawka dobową BRV [mg]
Biton 2014	BRV 50 mg	12	101	50
Klein 2015	BRV 100 mg	12	252	100
	BRV 200 mg	12	249	200
Ryvlin 2014	BRV 50 mg	12	99	50

Publikacja	Ramię	OI [tyg.]	Liczba pacjentów	Dawka dobową BRV [mg]
	BRV 100 mg	12	100	100
<b>Średnia dawka podtrzymująca [mg]</b>				<b>118,60</b>

Wszystkie badania kliniczne uwzględnione w wyznaczeniu efektywności lakozamidu raportowały wyniki dotyczące poziomu odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji 12 tygodni (faza utrzymania dawki), dlatego wszystkie docelowe dawki dobowe z ramion dostępnych w tych badaniach [16] posłużyły do wyznaczenia średniej dawki podtrzymującej lakozamidu (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Średnia dobową dawka LCM w podtrzymaniu – badania kliniczne

Publikacja	Ramię	OI [tyg.]	Liczba pacjentów	Dawka dobową LCM [mg]
<b>Ben-Menachem 2007</b>	LCM 200 mg	12	107	200
	LCM 400 mg	12	107	400
<b>Chung 2010</b>	LCM 400 mg	12	201	400
<b>Halász 2009</b>	LCM 200 mg	12	160	200
	LCM 400 mg	12	158	400
<b>Hong 2016</b>	LCM 200 mg	12	182	200
	LCM 400 mg	12	179	400
<b>Średnia dawka podtrzymująca [mg]</b>				<b>317,92</b>

Ze względu na ograniczoność danych dla tiagabiny i wigabatryny przyjęto średnie dawki podtrzymujące na podstawie wszystkich dostępnych badań klinicznych dla tych leków uwzględnionych w szacowaniu efektywności [16], bez względu na okres obserwacji oraz fazę leczenia (Tabela 44, Tabela 45).

**Tabela 44.**  
Średnia dobową dawka TGB w podtrzymaniu – badania kliniczne

Publikacja	Ramię	Liczba pacjentów	Dawka dobową TGB [mg]
<b>Kälviäinen 1998</b>	TGB 30 mg	77	30
<b>Sachdeo 1997</b>	TGB 32 mg	211	32
	TGB 16 mg	61	16
<b>Uthman 1998</b>	TGB 32 mg	86	32
	TGB 56 mg	55	56
<b>Średnia dawka podtrzymująca [mg]</b>			<b>32,39</b>

Tabela 45.  
Średnia dobową dawkę VGB w podtrzymaniu – badania kliniczne

Publikacja	Ramię	Liczba pacjentów	Dawka dobową VGB [mg]
Dean 1999	VGB 3000 mg	43	3 000
French 1996	VGB 3000 mg	92	3 000
Grünewald 1994	VGB 3000 mg	22	3 000
Beran 1996	VGB 2000 mg	42	2 000
	VGB 3000 mg	38	3 000
Gram 1985	VGB 3000 mg	18	3 000
Średnia dawka podtrzymująca [mg]			2 835,29

W ramach analizy wrażliwości dla komparatorów uwzględniono zdefiniowane dawki dobowe (DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. WHO - World Health Organization*) [59] (scenariusz Dos\_C).

Poniżej zestawiono dobowe dawki podtrzymujące dla komparatorów przyjęte w analizie (Tabela 46).

Tabela 46.  
Dobowe dawki podtrzymujące dla komparatorów [mg/dzień] – wartości przyjęte w analizie

Kategoria	BRV	LCM	TGB	VGB
Analiza podstawowa – Dawka na dobę [mg]	118,60	317,92	32,39	2 835,29
Analiza wrażliwości – DDD [mg]	100	300	30	2 000

### 3.7.3. Poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych

W celu określenia stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów z padaczką leczonych cenobamatem, uwzględniono wartość współczynnika *compliance* z badania C017, który wyniósł [19]. Przyjęto ponadto, że poziom przestrzegania zaleceń wśród pacjentów leczonych komparatorami będzie taki sam, jak dla cenobamatu (Tabela 47).

Tabela 47.  
Poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów leczonych cenobamatem i komparatorami

Parametr	CNB	LCM	BRV	TGB	VGB
Wartość współczynnika <i>compliance</i>					



### 3.7.4. Udziały leków wchodzących w skład terapii tła

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





### 3.7.7. Prawdopodobieństwo zabiegu operacyjnego lub VNS

Pacjenci, którzy zakończyli leczenie CNB lub komparatorem, mogą mieć wykonany zabieg operacyjny lub VNS. W ramach oryginalnego modelu roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia procedur inwazyjnych u pacjenta zostało określone na podstawie [REDACTED].

W celu wyznaczenia rocznej częstości wykonywania zabiegów operacyjnych i VNS w populacji pacjentów populacji docelowej niniejszej analizy wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby rozliczonych procedur inwazyjnych u pacjentów z padaczką.

Zgodnie z raportem „NFZ o zdrowiu – Padaczka” [61] w roku 2019 wykonano 83 świadczenia z powodu padaczki lub stanu padaczkowego w ramach grupy A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu / Stymulatora nerwu błędnego (Tabela 52). Podobne dane raportowane są w ramach Statystyk NFZ [62] (Tabela 51).

Tabela 51.

Liczba procedur związanych z padaczką rozliczonych w ramach grupy A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego – Statystyki NFZ

Procedura	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ICD-9 Wszczepienie/ wymiana stymulatora nerwu błędnego	-	-	-	-	-	53	53	72	60	66	81	70
ICD-10 Padaczka	-	-	3	-	5	52	46	71	60	64	74	70

Ponadto zgodnie z raportem „NFZ o zdrowiu – Padaczka” [61] wykonano łącznie 18 hospitalizacji związanych z innymi zabiegami operacyjnymi z powodu padaczki lub stanu padaczkowego w ramach poniższych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP):

- A11 – Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe,
- A13 – Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe,
- A12 – Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe (Tabela 52).

Tabela 52.

Liczba hospitalizacji z grupy JGP A - Choroby układu nerwowego dla świadczeń udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (2019) – raport „NFZ o zdrowiu – Padaczka”

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (2019)
A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu	83
A11 – Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe	13
A13 – Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe	3
A12 – Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe	2



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.7.8. Częstość wizyt specjalistycznych

#### CZĘSTOŚĆ WIZYT W FAZIE MIARECZKOWANIA

Częstości wizyt specjalistycznych w trakcie dostosowywania dawki w fazie miareczkowania cenobamatu i lakozamidu przyjęto zgodnie z założeniami modelu globalnego, tj. [REDACTED] [19]. Biorąc pod uwagę długość faz miareczkowania dla tiagabiny i wigabatryny, w niniejszej analizie uwzględniono dla tych leków, podobnie jak dla lakozamidu, [REDACTED] specjalistyczne w trakcie dostosowywania dawki (Tabela 55).

Tabela 55.  
Liczba wizyt specjalistycznych w fazie miareczkowania

Parametr	CNB	BRV	LCM	TGB	VGB
Długość fazy miareczkowania (dni)	84	Brak fazy miareczkowania	21	42	28
Liczba wizyt specjalistycznych w trakcie fazy miareczkowania	■	■	■	■	■

W ramach modelu globalnego dodatkowo przyjęto, że pacjenci leczeni lakozamidem mają wykonywaną procedurę elektrokardiografii (EKG) [19]. Ze względu na brak polskich danych, u jakiego odsetka pacjentów wykonywane jest to badanie, w niniejszej analizie nie naliczono dodatkowych kosztów związanych z tą procedurą, co stanowi podejście konserwatywne.

#### CZĘSTOŚĆ WIZYT MONITORUJĄCYCH

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 3.8. Koszty

### 3.8.1. Koszty cenobamatu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]




### 3.8.2. Koszty komparatorów

Koszty jednostkowe substancji czynnych będących komparatorami niniejszej analizy (brywaracetam, tiagabina, wigabatryna i lakozamid) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. [21] oraz najnowszych danych sprzedażowych z 12 miesięcy zamieszczonych w serwisie Ikar Pro [67].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ [21] koszty jednostkowe komparatorów wyznaczono jako średnią cenę za mg substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych jednostek (mg) dla poszczególnych opakowań danego leku w okresie od 01.2021 r. do 12.2021 r. (najnowsze dostępne dane z 12 miesięcy) [67] (Tabela 65).

**Tabela 63.**  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów, na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
<b>Brywaracetam</b>	0,1264 zł	0,1275 zł
<b>Tiagabina</b>	0,3659 zł	0,3729 zł
<b>Wigabatryna</b>	0,0049 zł	0,0050 zł
<b>Lakozamid</b>	0,0148 zł	0,0153 zł

Kwota odpłatności pacjenta dla poszczególnych substancji czynnych raportowana była jedynie do września 2021 roku [67]. W związku z tym ceny realne leków przeciwpadaczkowych obejmujących perspektywę NFZ i NFZ + pacjent wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe [67] (opierające się o dane NFZ i MZ) z okresu od 10.2020 r. do 09.2021 r. przy uwzględnieniu kwoty refundacji, kwoty odpłatności pacjenta oraz liczby sprzedanych miligramów w rozważanym okresie. Dla porównania wyznaczono również średnie ceny leków z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu najnowszych dostępnych danych sprzedażowych z okresu od 01.2021 r. do 12.2021 r. (Tabela 64). Ze względu na ciągle zmiany zachodzące w ramach grup limitowych leków przeciwpadaczkowych, tj. zmiany limitów finansowania, obniżanie kosztów leków czy włączanie nowych opakowań lub usuwanie z listy leków refundowanych części opakowań, wyznaczone ceny jednostkowe różnią się w zależności od przyjętego okresu danych sprzedażowych [67].

**Tabela 64.**  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów, na podstawie danych sprzedażowych

Substancja czynna	Dane sprzedażowe 01.2021 r. – 12.2021 r	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r	
	Cena NFZ za mg	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
Brywaracetam	0,1348 zł	0,1264 zł	0,1275 zł
Tiagabina	0,3659 zł	0,3659 zł	0,3729 zł
Wigabatryna	0,0049 zł	0,0049 zł	0,0050 zł
Lakozamid	0,0151 zł	0,0148 zł	0,0153 zł

W ramach niniejszej analizy przyjęto koszty jednostkowe wyznaczone na podstawie danych z Obwieszczenia MZ, ponieważ były one nie wyższe niż koszty wynikające z danych sprzedażowych. Pozwoliło to na uwzględnienie najbardziej aktualnych i realnych kosztów leków (Tabela 65). Szczegółowe dane dla poszczególnych opakowań leków zestawiono w aneksie (rozdz. A.5, Tabela 158). Ze względu na mnogość opakowań dla poszczególnych substancji i potencjalne różnice w kosztach terapii między pacjentami w zależności od stosowanego preparatu, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono przyjęcie minimalnego i maksymalnego kosztu za miligram danej substancji spośród wyznaczonych dla dostępnych opakowań leku (scenariusze DCost1 i DCost2 odpowiednio).

**Tabela 65.**  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów, na podstawie Obwieszczenia MZ – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
<b>Analiza podstawowa</b>		
Brywaracetam	0,1264 zł	0,1275 zł
Tiagabina	0,3659 zł	0,3729 zł
Wigabatryna	0,0049 zł	0,0050 zł
Lakozamid	0,0148 zł	0,0153 zł
<b>Wartości minimalne (Scenariusz DCost1)</b>		
Brywaracetam	0,1262 zł	0,1272 zł
Tiagabina	0,3609 zł	0,3699 zł
Wigabatryna	0,0046 zł	0,0047 zł
Lakozamid	0,0120 zł	0,0135 zł
<b>Wartości maksymalne (Scenariusz DCost2)</b>		
Brywaracetam	0,1264 zł	0,1275 zł
Tiagabina	0,3673 zł	0,3776 zł
Wigabatryna	0,0055 zł	0,0056 zł
Lakozamid	0,0622 zł	0,0638 zł

Na podstawie powyższych kosztów jednostkowych oraz przyjętego dawkowania (por. rozdz. 3.7.2) wyznaczono koszt fazy miareczkowania dla każdego z leków, a następnie koszt leczenia dawką podtrzymującą w cyklu 28-dniowym (Tabela 66, Tabela 67).

**Tabela 66.**  
Koszt fazy miareczkowania dla komparatorów

Komparator	Czas trwania fazy miareczkowania	Łączny koszt fazy miareczkowania	
		NFZ	NFZ + pacjent
<b>Analiza podstawowa</b>			
<b>Brywaracetam</b>	Brak uwzględnienia okresu miareczkowania		
<b>Tiagabina</b>	42 dni	268,93 zł	274,06 zł
<b>Wigabatryna</b>	28 dni	239,71 zł	243,89 zł
<b>Lakozamid</b>	21 dni	62,02 zł	64,24 zł
<b>Scenariusz Dos C</b>			
<b>Wigabatryna</b>	14 dni	85,61 zł	87,10 zł
<b>Scenariusz DCost1</b>			
<b>Tiagabina</b>	42 dni	265,25 zł	271,88 zł
<b>Wigabatryna</b>	28 dni	225,06 zł	228,19 zł
<b>Lakozamid</b>	21 dni	50,52 zł	56,55 zł
<b>Scenariusz DCost2</b>			
<b>Tiagabina</b>	42 dni	269,97 zł	277,54 zł
<b>Wigabatryna</b>	28 dni	269,17 zł	275,44 zł
<b>Lakozamid</b>	21 dni	261,18 zł	267,90 zł

**Tabela 67.**  
Koszt terapii / 28 dni w fazie utrzymania dawki dla komparatorów

Komparator	Podtrzymująca dawka dobową [mg]	Średni koszt terapii / 28 dni	
		NFZ	NFZ + pacjent
<b>Analiza podstawowa</b>			
<b>Brywaracetam</b>	118,60	419,64 zł	423,43 zł
<b>Tiagabina</b>	32,39	331,81 zł	338,14 zł
<b>Wigabatryna</b>	2 835,29	388,37 zł	395,14 zł
<b>Lakozamid</b>	317,92	131,45 zł	136,15 zł
<b>Scenariusz Dos C</b>			
<b>Brywaracetam</b>	100	353,82 zł	357,02 zł
<b>Tiagabina</b>	30	307,35 zł	313,21 zł
<b>Wigabatryna</b>	2 000	273,96 zł	278,73 zł
<b>Lakozamid</b>	300	124,04 zł	128,48 zł

Komparator	Podtrzymująca dawka dobowa [mg]	Średni koszt terapii / 28 dni	
		NFZ	NFZ + pacjent
<b>Scenariusz DCost1</b>			
<b>Brywaracetam</b>	118,60	418,93 zł	422,47 zł
<b>Tiagabina</b>	32,39	327,27 zł	335,45 zł
<b>Wigabatryna</b>	2 835,29	364,63 zł	369,71 zł
<b>Lakozamid</b>	317,92	107,08 zł	119,86 zł
<b>Scenariusz DCost2</b>			
<b>Brywaracetam</b>	118,60	419,66 zł	423,46 zł
<b>Tiagabina</b>	32,39	333,09 zł	342,43 zł
<b>Wigabatryna</b>	2 835,29	436,10 zł	446,26 zł
<b>Lakozamid</b>	317,92	553,55 zł	567,79 zł

### 3.8.3. Koszty terapii tła

W ramach terapii tła uwzględniono następujące leki:

- gabapentyna
- topiramát
- okskarbazepina
- lewetyracetam
- lamotryginum
- fenytoina
- karbamazepina
- fenobarbital
- walproiniany (kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu).

Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła u pacjentów z padaczką wyznaczono analogicznie, jak koszty substancji czynnych komparatorów niniejszej analizy (patrz rozdz. 3.8.2), czyli na podstawie Obwieszczenia MZ [21] oraz danych sprzedażowych [67].

Gabapentyna, fenytoina oraz fenobarbital są dostępne bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia w ramach listy S. W celu określenia udziału pacjentów w wieku 75+ w sprzedaży poszczególnych opakowań leków wykorzystano dane raportowane w Statystykach NFZ [69] za rok 2020 rok (najnowsze dostępne dane) dotyczące liczby sprzedanych opakowań pacjentom z i bez uprawnienia 75+. Oszacowania te uwzględniono przy wyznaczeniu kosztów na podstawie cen urzędowych z Obwieszczenia MZ.

Przy określeniu kosztu walproinianów włączono preparaty zawierające kwas walproinowy, walproinian sodu oraz kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu.

Szczegółowe dane dla poszczególnych opakowań leków uwzględnionych w ramach terapii tła w analizie podstawowej przedstawiono w aneksie (rozdz. A.5, Tabela 159).

Wyznaczone średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła na podstawie Obwieszczenia MZ [21] oraz na podstawie danych sprzedażowych [67] zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 68, Tabela 69).

**Tabela 68.**  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła, na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
Gabapentyna	0,0016 zł	0,0017 zł
Topiramát	0,0108 zł	0,0132 zł
Okskarbazepina	0,0031 zł	0,0033 zł
Lewetyracetam	0,0010 zł	0,0013 zł
Lamotryginum	0,0081 zł	0,0095 zł
Fenytoina	0,0020 zł	0,0025 zł
Karbamazepina	0,0008 zł	0,0012 zł
Fenobarbital	0,0031 zł	0,0063 zł
Walproiniany	0,0012 zł	0,0015 zł

**Tabela 69.**  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła, na podstawie danych sprzedażowych

Substancja czynna	Dane sprzedażowe 01.2021 r. – 12.2021 r		Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r
	Cena NFZ za mg	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
Gabapentyna	0,0016 zł	0,0016 zł	0,0017 zł
Topiramát	0,0108 zł	0,0110 zł	0,0135 zł
Okskarbazepina	0,0031 zł	0,0031 zł	0,0037 zł
Lewetyracetam	0,0010 zł	0,0010 zł	0,0013 zł
Lamotryginum	0,0081 zł	0,0081 zł	0,0098 zł
Fenytoina	0,0020 zł	0,0020 zł	0,0025 zł
Karbamazepina	0,0009 zł	0,0009 zł	0,0012 zł
Fenobarbital	0,0032 zł	0,0032 zł	0,0063 zł
Walproiniany	0,0013 zł	0,0013 zł	0,0015 zł

Podobnie jak przy wyznaczeniu kosztów komparatorów (por. rozdz. 3.8.2), ceny z Obwieszczenia MZ były niższe niż ceny wyznaczone na podstawie danych sprzedażowych, w związku z czym zostały one



uwzględnione w analizie do wyznaczenia kosztów terapii tła. Ze względu na mnogość opakowań dla poszczególnych substancji i potencjalne różnice w kosztach terapii między pacjentami w zależności od stosowanego preparatu, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono przyjęcie minimalnego i maksymalnego kosztu za miligram danej substancji spośród wyznaczonych dla dostępnych opakowań leku (z uwzględnieniem również opakowań dostępnych w ramach listy S) (scenariusze DCost1 i DCost2 odpowiednio) (Tabela 70).

**Tabela 70.**  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła, na podstawie Obwieszczenia MZ – uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
<b>Analiza podstawowa</b>		
Gabapentyna	0,0016 zł	0,0017 zł
Topiramát	0,0108 zł	0,0132 zł
Okskarbazepina	0,0031 zł	0,0033 zł
Lewetyracetam	0,0010 zł	0,0013 zł
Lamotryginum	0,0081 zł	0,0095 zł
Fenytoina	0,0020 zł	0,0025 zł
Karbamazepina	0,0008 zł	0,0012 zł
Fenobarbital	0,0031 zł	0,0063 zł
Walproiniany	0,0012 zł	0,0015 zł
<b>Wartości minimalne (Scenariusz DCost1)</b>		
Gabapentyna	0,0013 zł	0,0015 zł
Topiramát	0,0072 zł	0,0099 zł
Okskarbazepina	0,0028 zł	0,0029 zł
Lewetyracetam	0,0007 zł	0,0010 zł
Lamotryginum	0,0048 zł	0,0083 zł
Fenytoina	0,0020 zł	0,0025 zł
Karbamazepina	0,0007 zł	0,0010 zł
Fenobarbital	0,0031 zł	0,0063 zł
Walproiniany	0,0003 zł	0,0009 zł
<b>Wartości maksymalne (Scenariusz DCost2)</b>		
Gabapentyna	0,0022 zł	0,0022 zł
Topiramát	0,0115 zł	0,0206 zł
Okskarbazepina	0,0053 zł	0,0055 zł
Lewetyracetam	0,0023 zł	0,0036 zł
Lamotryginum	0,0200 zł	0,0237 zł
Fenytoina	0,0025 zł	0,0025 zł
Karbamazepina	0,0035 zł	0,0046 zł

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
Fenobarbital	0,0063 zł	0,0063 zł
Walproinian	0,0014 zł	0,0022 zł

Powyższe koszty skompilowano z przyjętym rozkładem tych leków w terapii tła oraz odpowiednim dawkowaniem (rozdz. 3.7.4, 3.7.6) (Tabela 71).

Tabela 71.  
Średni koszt terapii tła / 28 dni

Paramter	Średni koszt terapii tła / 28 dni	
	NFZ	NFZ + pacjent
Analiza podstawowa	██████	██████
Scenariusz DCost1	██████	██████
Scenariusz DCost2	██████	██████

### 3.8.4. Koszty kolejnej linii leczenia

W obliczeniach przyjęto, że w kolejnej linii leczenia pacjenci stosują jeden z uwzględnionych w analizie komparatorów. Koszty kolejnej linii leczenia zostały zatem oparte na kosztach jednostkowych brywaracetamu, tiagabiny, wigabatryny i lakoamidu wyznaczonych w rozdziale 3.8.2.

Tabela 72.  
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych leków stosowanych w kolejnej linii leczenia, na podstawie Obwieszczenia MZ – uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
<b>Analiza podstawowa</b>		
Brywaracetam	0,1264 zł	0,1275 zł
Tiagabina	0,3659 zł	0,3729 zł
Wigabatryna	0,0049 zł	0,0050 zł
Lakoamid	0,0148 zł	0,0153 zł
<b>Wartości minimalne (Scenariusz DCost1)</b>		
Brywaracetam	0,1262 zł	0,1272 zł
Tiagabina	0,3609 zł	0,3699 zł
Wigabatryna	0,0046 zł	0,0047 zł
Lakoamid	0,0120 zł	0,0135 zł
<b>Wartości maksymalne (Scenariusz DCost2)</b>		
Brywaracetam	0,1264 zł	0,1275 zł
Tiagabina	0,3673 zł	0,3776 zł

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
Wigabatryna	0,0055 zł	0,0056 zł
Lakozamid	0,0622 zł	0,0638 zł

Powyższe koszty skompilowano z przyjętym rozkładem tych leków w kolejnej linii leczenia oraz dawkowaniem fazy utrzymania dawki (rozd. 3.7.5, 3.7.2.2) uzyskując średni koszt kolejnej linii leczenia na cykl 28-dniowy (Tabela 73).

Tabela 73.  
Średni koszt kolejnej linii leczenia / 28 dni

Paramter	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszt kolejnej linii leczenia z zastosowaniem BRV, TGB, VGB i LCM / 28 dni	██████	██████
Średni koszt terapii tła / 28 dni	██████	██████
Całkowity koszt kolejnej linii leczenia z uwzględnieniem terapii tła / 28 dni	██████	██████
<b>Wartości minimalne (Scenariusz DCost1)</b>		
Koszt kolejnej linii leczenia z zastosowaniem BRV, TGB, VGB i LCM / 28 dni	██████	██████
Średni koszt terapii tła / 28 dni	██████	██████
Całkowity koszt kolejnej linii leczenia z uwzględnieniem terapii tła / 28 dni	██████	██████
<b>Wartości maksymalne (Scenariusz DCost2)</b>		
Koszt kolejnej linii leczenia z zastosowaniem BRV, TGB, VGB i LCM / 28 dni	██████	██████
Średni koszt terapii tła / 28 dni	██████	██████
Całkowity koszt kolejnej linii leczenia z uwzględnieniem terapii tła / 28 dni	██████	██████

### 3.8.5. Koszty wizyt specjalistycznych

W analizie przyjęto, że koszt wizyt specjalistycznych u neurologa dla pacjentów z padaczką odbywa się w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zgodnie z wyceną przedstawioną w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ [22] oraz 129/2021/DSOZ [70] (Tabela 74).

Tabela 74.  
Koszt specjalistycznej wizyty 1-go typu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1 zł	44,00 zł

### 3.8.6. Koszty związane z napadami padaczkowymi

Większość napadów padaczkowych ustępuje samoistnie w ciągu mniej niż 2 minut, w niektórych przypadkach jednak napady mogą utrzymywać się dłużej. W celu przerwania napadu padaczkowego stosuje się leczenie doraźne. W przypadku, gdy napad utrzymuje się przez ponad 5 minut, należy postępować jak w przypadku stanu padaczkowego. Takie postępowanie polega na ustabilizowaniu stanu klinicznego chorego, monitorowaniu czynności życiowych, podaniu tlenu, oznaczeniu glukozy we krwi i innych parametrów laboratoryjnych. Choremu należy podać midazolam domięśniowo lub diazepam dożylnie (i.v.), a w przypadku utrzymujących się drgawek walproinian sodu i.v. lub lewetyracetam i.v. [71].

Ze względu na to, że leki stosowane w leczeniu doraźnym napadu padaczkowego podaje się domięśniowo lub dożylnie założono, że leczenie napadu padaczkowego wymagającego podania leków odbywa się w ramach hospitalizacji.

W ramach niesystematycznego przeszukania literatury odnaleziono publikację Kopciuch 2019 [72]. Celem pracy była analiza wpływu VNS na poprawę efektów klinicznych i redukcję kosztów terapii u pacjentów z padaczką lekooporną w 2-letnim okresie obserwacji. Dziewiętnastu pacjentów z padaczką lekooporną, którzy zostali zakwalifikowani do implantacji VNS, zostało włączonych do badania. Wszyscy pacjenci zostali poddani zabiegowi operacyjnemu na jednym z oddziałów neurochirurgii w Polsce w latach 2014-2018. W badaniu obliczono bezpośrednie i pośrednie koszty terapii VNS. Uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich: koszty hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, farmakoterapii, badań diagnostycznych i transportu. Koszty obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z historii chorób pacjentów, kart zleceń lekarskich, kart wypisów ze szpitala oraz danych gromadzonych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). Zgodnie z metodyką badania, raportowane koszty hospitalizacji nie zawierają kosztów implantacji VNS. Żywotność baterii stymulatora oceniana jest na ok. 8-10 lat [72, 73]. Uznano zatem, że koszty te nie zawierają również wymiany baterii. Można z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać zatem, że koszty hospitalizacji raportowane w badaniu Kopciuch 2019 dotyczą hospitalizacji związanych z napadami padaczkowymi oraz ewentualnie ze skutkami tychże napadów, tj. złamania, urazy głowy. W publikacji podano również średnią częstość napadów na pacjenta w kolejnych dwóch latach po implantacji VNS. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 75).

**Tabela 75.**  
Dane z publikacji Kopciuch 2019 [72]

Parametr	1. rok po implantacji VNS	2. rok po implantacji VNS
Średni koszt hospitalizacji na pacjenta [EUR]*	████	████
Średnia częstość napadów padaczkowych na pacjenta	████	████

\*Wszystkie kwoty w publikacji podano w EUR zgodnie z tabelą kursów średnich Narodowego Banku Polskiego z dnia 3 kwietnia 2018 (1,00 EUR = 4,2094 zł).

**Tabela 76.**  
**Koszt leczenia napadu padaczkowego**

Parametr	1. rok	2. rok	Średnia
Koszt leczenia napadu padaczkowego [EUR]	■	■	■
Koszt leczenia napadu padaczkowego [zł]*	■	■	■

\*Wszystkie kwoty w publikacji podano w EUR zgodnie z tabelą kursów średnich Narodowego Banku Polskiego z dnia 3 kwietnia 2018 (1,00 EUR = 4,2094 zł).

Koszty raportowane w publikacji zostały oszacowane dla roku 2018, w związku z czym zostały skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczącego zdrowia za lata 2019-2021 [74–76] (Tabela 77, Tabela 78).

**Tabela 77.**  
**Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych z lat 2019-2021 [74–76]**

Parametr	2019	2020	2021	2019-2021
CPI	103,2%	104,8%	103,3%	111,7%

**Tabela 78.**  
**Koszt leczenia napadu padaczkowego z uwzględnieniem inflacji w latach 2019-2021**

Parametr	1. rok	2. rok	Średnia
Koszt leczenia napadu padaczkowego	109,63 zł	194,95 zł	152,29 zł

Nie odnaleziono przesłanek, które wskazywałyby, że koszt leczenia pojedynczego napadu padaczkowego różni się w zależności od stosowanej terapii przeciwpadaczkowej. Oczekuje się zatem, że koszt ten będzie taki sam zarówno u pacjentów leczonych CNB lub komparatorami, jak i u pacjentów po zastosowaniu VNS. W analizie podstawowej jako koszt leczenia napadu padaczkowego uwzględniono zatem średnią wartość z dwóch lat z badania Kopciuch 2019.

W ramach modelu ekonomicznego wyodrębnione są 3 typy napadów, którym można przypisać koszty ich leczenia:

- napad ogniskowy świadomy,

- napad ogniskowy z zaburzoną świadomością,
- napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny.

Zdecydowana większość pacjentów w badaniu Kopciuch 2019 miała inne typy napadów niż napad ogniskowy świadomy (jedynie 1 osoba / 19 miała napady ogniskowe świadome), w związku z czym przyjęto, że koszty leczenia napadów wyznaczone na podstawie tego badania odpowiadają kosztom leczenia napadów ogniskowych z zaburzoną świadomością oraz napadów ogniskowych przechodzących w obustronny toniczno-kloniczny. Ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie kosztów dla tych napadów, przyjęto dla obu tych typów napadów taki sam koszt leczenia.

Napad ogniskowy świadomy ma względnie łagodny przebieg i, [REDACTED]

W ramach scenariuszy SC1 i SC2 analizy wrażliwości uwzględniono przyjęcie minimalnego i maksymalnego kosztu leczenia napadu ogniskowego z zaburzoną świadomością oraz przechodzącego w obustronny toniczno-kloniczny na podstawie wartości z 1. i 2. roku badania Kopciuch 2019 (Tabela 79).

Tabela 79.  
Koszt napadu padaczkowego – wartości przyjęte w analizie

Typ napadu	Koszt leczenia napadu padaczkowego		
	Analiza podstawowa	Scenariusz SC1	Scenariusz SC2
Napad ogniskowy świadomy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Napad ogniskowy z zaburzoną świadomością	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.8.7. Koszty urazów powstałych w wyniku napadu padaczkowego

W ramach oryginalnego modelu istnieje możliwość wyodrębnienia kosztów związanych z leczeniem urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego (tj. złamania, urazy głowy) [19]. Ze względu na sposób wyznaczenia kosztu leczenia napadu padaczkowego (por. rozdz. 3.8.6), który z dużym prawdopodobieństwem obejmuje również koszty leczenia urazów, nie zostały one dodatkowo uwzględnione w analizie przeprowadzonej w warunkach polskich.

### 3.8.8. Koszty związane z leczeniem operacyjnym padaczki

W przypadku pacjentów z lekooporną postacią padaczki, w której napady padaczkowe nie są w sposób zadowalający kontrolowane za pomocą dostępnych leków przeciwpadaczkowych, rozważane jest leczenie operacyjne. Lekooporność może dotyczyć od 20% do 30% pacjentów z diagnozą padaczki. Wśród tej grupy ok. 20% pacjentów może mieć wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki przedoperacyjnej i rozpatrzenia możliwości chirurgicznej resekcji ogniska padaczkorodnego [77].

W ramach aktualnie dostępnych procedur diagnostycznych w Polsce dostępne są nieinwazyjne metody lokalizacji ogniska padaczki w celu określenia zakresu operacji, w tym badania neuropsychologiczne i obrazowe, m.in. rezonans magnetyczny mózgu i tomografia komputerowa głowy. Powyższe procedury diagnostyczne rozliczane są w ramach grupy JGP A67 – Padaczka – diagnostyka i leczenie > 3 dni [77]. Na podstawie średniej wartości hospitalizacji przyjętej grupy JGP zaczerpniętej ze Statystyk JGP [62] za rok 2020 (najświeższe dostępne dane) oszacowano koszt diagnostyki przedoperacyjnej wynoszący 4 948,85 zł (Tabela 80).

**Tabela 80.**  
**Koszt diagnostyki przedoperacyjnej**

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
<b>A67 Padaczka – diagnostyka i leczenie &gt; 3 dni</b>	4 948,85

Świadczenia w zakresie operacyjnego leczenia padaczki zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ [23] finansowane jest w ramach grup JGP A11 – Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe oraz A12 – Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe. W raporcie NFZ o zdrowiu, padaczka (opublikowany w 2020 roku, w którym zaprezentowano dane aktualne na 2019 rok) [61] zostały przeanalizowane świadczenia udzielane z rozpoznaniem padaczki. Świadczenia udzielane z powodu padaczki lub stanu padaczkowego w 2019 roku znalazły się wśród grup JGP zabiegowych: A11, A12 oraz A13 – Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe. Liczba hospitalizacji z powodu padaczki w ramach tych grup w 2019 roku wynosiła kolejno 13, 2 oraz 3 (Tabela 81).

W związku z powyższym koszt chirurgicznej resekcji ogniska padaczkorodnego został oszacowany na podstawie średnich wartości hospitalizacji trzech grup JGP za rok 2020 (najświeższe dostępne dane) [62] ważonych liczbą hospitalizacji z rozpoznaniem padaczki w 2019 roku [61] (Tabela 81).

**Tabela 81.**  
**Koszt operacji padaczki**

Grupa JGP	NFZ o zdrowiu – Padaczka [61]	Statystyki JGP [62]
	Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem padaczki w 2019 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
<b>A11 Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe *</b>	13	20 577,55
<b>A12 Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe *</b>	3	17 108,77
<b>A13 Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe *</b>	2	10 717,16
<b>Średnia ważona</b>		<b>18 903,82</b>

\* grupa zabiegowa

Całkowity koszt leczenia operacyjnego ustalony jako koszt zabiegu operacyjnego oraz diagnostyki przedoperacyjnej wyniósł 23 852,67 zł (Tabela 82).

**Tabela 82.**  
**Całkowity koszt leczenia operacyjnego padaczki**

Kategoria	Koszt
<b>Leczenie operacyjne padaczki</b>	<b>23 852,67 zł</b>

### 3.8.9. Koszty związane z wszczęciem VNS

Koszt wszczęcia stymulatora nerwu błędnego został oszacowany na podstawie średniej wartości hospitalizacji grupy JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP [62] za rok 2020 (najświeższe dostępne dane). Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ [23] zabieg VNS refundowany jest w ramach grupy A03 – Wszczęcie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego. Oszacowany koszt wyniósł 55 670,68 zł (Tabela 83).

**Tabela 83.**  
**Koszt VNS**

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
<b>A03 Wszczęcie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego*</b>	<b>55 670,68</b>

\* grupa zabiegowa

### 3.8.10. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (patrz. rozdz. 3.4):

- wynikające ze stosowania leków:
  - senność,
  - zawroty głowy,
  - bóle głowy,
  - zmęczenie,



- wynikające z zabiegu VNS i operacji padaczki:
  - chrypka ze zmianą głosu,
  - kaszel,
  - duszność,
  - ból,
  - parestezja,
  - infekcja związana z zabiegiem,
  - powikłania neurologiczne,
  - aseptyczne zapalenie opon mózgowych,
  - zakrzepica żył głębokich/zator tętnicy płucnej,
  - krwiak wewnątrzczaszkowy,
  - zapalenie płuc,
  - wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego,
  - wodogłowie.

W przypadku leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków (senność, zawroty głowy, bóle głowy i zmęczenie) oraz chrypki, kaszlu, duszności i bólu ze względu na ich łagodny charakter lub brak możliwości precyzyjnego wyznaczenia kosztów ich leczenia, przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Punktową wartość przyjęto na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ [22] oraz 129/2021/DSOZ [70] (Tabela 84).

**Tabela 84.**  
**Koszt specjalistycznej wizyty 1-go typu**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1 zł	44,00 zł

Koszty wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych zostały oszacowane na podstawie średnich wartości hospitalizacji przyjętych grup JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP [62] za rok 2020 (najświeższe dostępne dane).

Leczenie parestezji, czyli niewłaściwego odczuwania bodźców w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych oszacowano na podstawie grupy A31 – Choroby nerwów obwodowych. Leczenie infekcji pooperacyjnych oraz aseptycznego zapalenie opon mózgowych wyceniono na podstawie grupy A57 – Choroby zapalne układu nerwowego. Powikłania neurologiczne oraz wodogłowie zostały oszacowane na podstawie grupy A87 – Inne choroby układu nerwowego. Wyceny powyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych przedstawione są poniżej (Tabela 85).

**Tabela 85.**  
**Koszt leczenia parestezji, infekcji, aseptycznego zapalenia opon mózgowych i powikłań neurologicznych**

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
Parestezja	A31 Choroby nerwów obwodowych	2646,61
Infekcje	A57 Choroby zapalne układu nerwowego	7 151,33
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych		
Powikłania neurologiczne	A87 Inne choroby układu nerwowego	2 208,84
Wodogłowice		

Koszty wystąpienia zakrzepicy żył głębokich/zatoru tętnicy płucnej oszacowano na podstawie dwóch grup JGP: E55 – Zakrzepica żył głębokich oraz D16 – Zator płucny, w ramach których rozliczane jest leczenie tych zdarzeń niepożądanych. Koszt wyznaczono jako średnia ważona średnich wartości jednostek hospitalizacji liczbą hospitalizacji w 2020 roku. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 86).

**Tabela 86.**  
**Koszt leczenia zakrzepicy żył głębokich/zatoru tętnicy płucnej**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
E55 Zakrzepica żył głębokich	3 702	2 732,46
D16 Zator płucny	13 288	5 334,56
<b>Średnia ważona</b>		<b>4 767,58</b>

Koszty wystąpienia krwaka wewnątrzczaszkowego oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla sześciu grup JGP, w ramach których może być rozliczane leczenie tego zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 87).

**Tabela 87.**  
**Koszt leczenia krwaka wewnątrzczaszkowego**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
A01 Zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu poważnego urazu*	4 530	19 901,1
A02 Zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu urazu *	263	14 196,8
A11 Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe *	7 119	20 577,55
A12 Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe *	4 030	17 108,77
A13 Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe *	872	10 717,16
A14 Małe zabiegi wewnątrzczaszkowe *	519	1 913,04
<b>Średnia ważona</b>		<b>18 442,50</b>

\* grupa zabiegowa

Koszty leczenia zapalenia płuc wyznaczono na podstawie trzech grup JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie leczenia tego zdarzenia niepożądanego, jako średnia ważona średnich wartości jednostek hospitalizacji liczbą hospitalizacji w 2020 roku. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 88).

**Tabela 88.**  
**Koszt leczenia zapalenia płuc**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	37 353	5 052,98
D47 Zapalenie płuc z powikłaniami	5 338	3 485,56
D48 Zapalenie płuc bez powikłań	15 304	2 364,41
<b>Średnia ważona</b>		<b>4 199,24</b>

Koszty leczenia wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego wyznaczono na podstawie dwóch grup JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie leczenia tego zdarzenia niepożądanego, jako średnia ważona średnich wartości jednostek hospitalizacji liczbą hospitalizacji w 2020 roku. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 89).

**Tabela 89.**  
**Koszt leczenia wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
A59 Bóle głowy	7 083	1 551,19
A87 Inne choroby układu nerwowego	28 400	2 208,84
<b>Średnia ważona</b>		<b>2 077,56</b>

## PODSUMOWANIE

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętych w analizie zestawiono poniżej.

**Tabela 90.**  
**Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem padaczki, zabiegiem VNS i operacją padaczki**

Zdarzenie niepożądane	Koszt
<b>Przyjmowanie leków</b>	
Senność	██████
Zawroty głowy	██████
Bóle głowy	██████
Zmęczenie	██████
<b>VNS</b>	
Chrypka ze zmianą głosu	██████

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Kaszel	██████
Duszność	██████
Ból	██████
Parestezja	██████
Infekcja	██████
<b>Operacja padaczki</b>	
Powikłania neurologiczne	██████
Infekcja	██████
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	██████
Zakrzepica żył głębokich/zator tętnicy płucnej	██████
Krwiak wewnątrzczaszkowy	██████
Zapalenie płuc	██████
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	██████
Wodogłowie	██████

## 4. Wyniki

### 4.1. Wyniki dla porównania CNB vs komparator

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii CNB vs alternatywny produkt leczniczy.

#### 4.1.1. CNB vs BRV

##### 4.1.1.1. WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





























[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 4.2.2. CNB vs LCM

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania CNB vs LCM.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

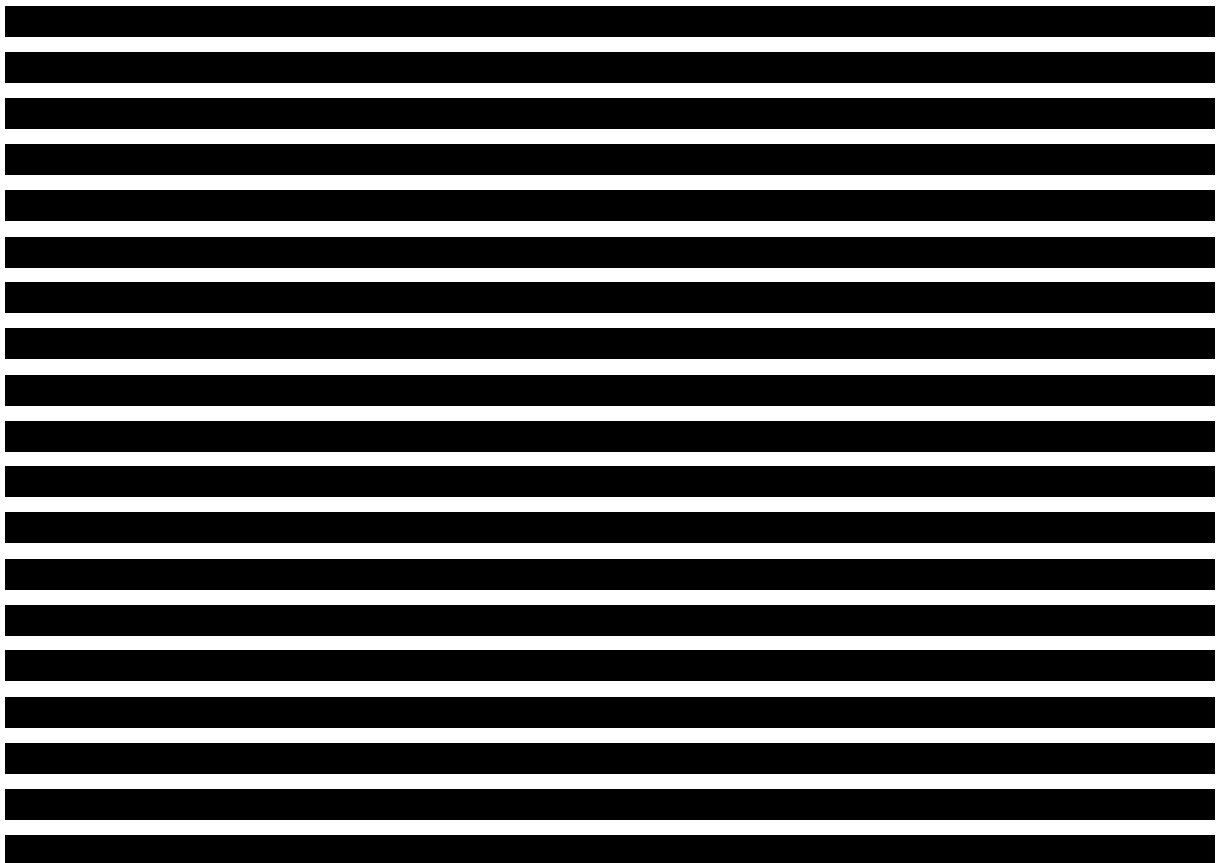
[Redacted text block]

[Large redacted text block]



### 4.2.3. CNB vs TGB

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania CNB vs TGB.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

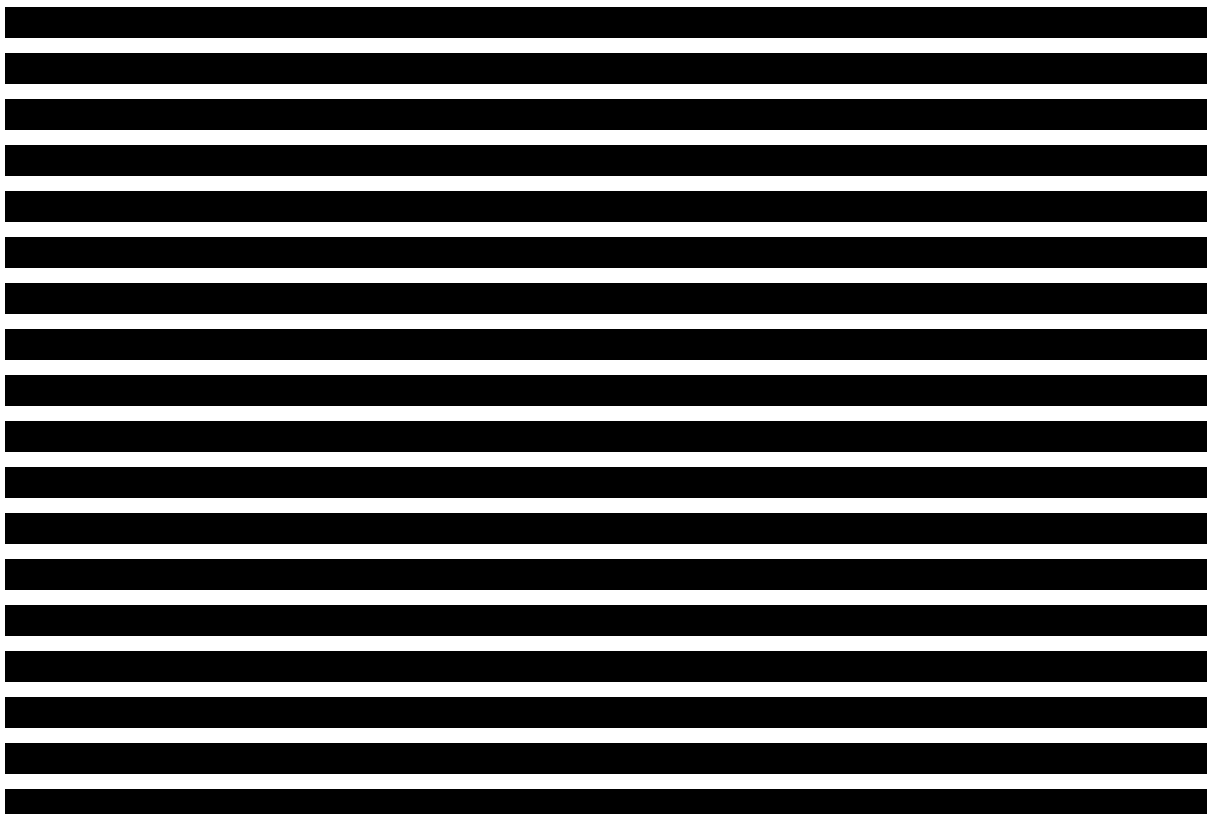
[Redacted Text]

[Redacted Text]



#### 4.2.4. CNB vs VGB

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania CNB vs VGB.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## 5. Analiza wrażliwości

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

- macierzy przejść między stanami zdrowia dla cenobamatu,
- współczynników ilorazu szans dla efektywności i bezpieczeństwa,
- kształtu krzywej czasu trwania leczenia cenobamatem,
- współczynników hazardu względnego dla przerywania terapii tiagabiny i wigabatryny,
- bazowej liczby napadów padaczkowych,
- wielkości dawek podtrzymujących komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztu leczenia napadu padaczkowego.

**Tabela 119.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (60 lat)	5 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (rozdz. 2.10)
TrM	Dane uwzględnione do szacowania prawdopodobieństw przejść między stanami od cyklu 6 (z uwzględnieniem danych C017 OLE) dla CNB	Bez uwzględnienia danych C017 OLE (od cyklu 6 ekstrapolacja przy użyciu średnich prawdopodobieństw przejść w cyklach 3-5)	Alternatywny sposób modelowania (rozdz. 3.2.1)
OR_MIN	Wartości OR dla odpowiedzi na leczenie i występowania zdarzeń niepożądanych CNB vs komparatory (zgodnie z Tabela 7 i Tabela 23)	Dostępne wartości minimalne OR (OR dla odpowiedzi na leczenie zgodnie z Tabela 7, wartości dla bezpieczeństwa bez zmian) (Scenariusz tylko dla porównania z BRV)	Alternatywne wartości OR (rozdz. 3.2.1, 3.4.1)
OR_NS <sup>a</sup>		W przypadku braku istotności statystycznej OR, uwzględniono wartości równe 1	
ToT	Rozkład krzywej określającej czas trwania terapii CNB (Uogólniony gamma)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.3)
ToT_HR	Wartości HR dla przerywania leczenia dla TGB i VGB (1,00)	1,78	Alternatywne wartości HR (rozdz. 3.3)

Scenariusz	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
BaseS1	Bazowa liczba napadów padaczkowych ( [REDACTED] )	Wartości minimalne na podstawie badań klinicznych	Minimalne i maksymalne wartości (rozdz. 3.2.4)
BaseS2	[REDACTED]	Wartości maksymalne na podstawie badań klinicznych	
Dos_C	Wielkości dawek podtrzymujących komparatorów (na podstawie badań klinicznych)	Na podstawie wartości DDD według WHO	Alternatywne wartości (rozdz. 3.7.2)
U1	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie mapowania danych z badania C017 za pomocą modelu OLS)	Na podstawie mapowania danych z badania C017 za pomocą modelu ALDVMM	Alternatywne wartości (rozdz. 3.6.1)
U2		Na podstawie danych z badania Phumart 2018	
DCost1	Koszty jednostkowe leków (wartości średnie na podstawie Obwieszczenia MZ)	Wartości minimalne na podstawie dostępnych opakowań	Minimalne i maksymalne wartości (rozdz. 3.8.2, 3.8.3, 3.8.4)
DCost2		Wartości maksymalne na podstawie dostępnych opakowań	
SC1	Koszt leczenia napadów padaczkowych z zaburzoną świadomością oraz napadów ogniskowych przechodzących w obustronny toniczno-kloniczny (152,29 zł)	109,63 zł	Minimalne i maksymalne wartości (rozdz. 3.8.6)
SC2		194,95 zł	

a) dla porównań CNB z TGB i VGB w scenariuszu OR\_NS przeprowadzono jedynie porównanie kosztów całościowych (por. rozdz. 1.2)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







### 5.2.2. CNB vs LCM

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





### 5.2.3. CNB vs TGB

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

#### 5.2.4. CNB vs VGB

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





### 5.3.2. CNB vs LCM

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





### 5.3.3. CNB vs TGB

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







[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 5.3.4. CNB vs VGB

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## 6. Walidacja

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu zdrowotnego i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą. Odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dotyczące stosowania cenobamatu w leczeniu napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką lekooporną, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych:

- NICE 2021 [78–82],
- SMC 2022 [83].

Analiza NICE 2021 [78–82] została przeprowadzona w 60-letnim horyzoncie czasowym, stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych wynosi 3,5% co bezpośrednio odpowiada horyzontowi oraz stopie dyskontowej niniejszej analizy. W związku z tym, w celu porównania niniejszej analizy z wynikami NICE 2021 parametry te nie zostały zmienione. Wyniki analizy NICE 2021 [78–82] oraz niniejszej analizy zamieszczone zostały w poniższej tabeli (Tabela 144). Ze względu na różny wybór komparatorów zaprezentowano wyniki dla cenobamatu i komparatorów, które występują w obu analizach – lakozamidu i brywaracetamu.

**Tabela 144.**  
**Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami NICE 2021 – QALY**

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	NICE 2021	Niniejsza analiza
CNB	Brak konieczności dostosowania parametrów	QALY	6,937	■
LCM		QALY	6,219	■
BRV		QALY	6,171	■
CNB vs LCM		Różnica QALY	0,718	■
CNB vs BRV		Różnica QALY	0,766	■

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analizy SMC 2022 [83] wyniki zostały wygenerowane przy uwzględnieniu 60-letniego horyzontu czasowego i 3,5% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych – horyzont czasowy bezpośrednio odpowiada horyzontowi niniejszej analizy, natomiast w analizie SMC 2022 brak jest informacji na temat wartości stopy dyskontowej. Wyniki analizy SMC 2022 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 145). Ze względu na różny wybór komparatorów zaprezentowano wyniki dla cenobamatu i komparatorów, które występują w obu analizach – lakozamidu i brywaracetamu.

**Tabela 145.**  
**Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami SMC 2022 – QALY**

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	SMC 2022	Niniejsza analiza
CNB	Brak konieczności dostosowania parametrów	QALY	bd	■
LCM		QALY	bd	■
BRV		QALY	bd	■
CNB vs LCM		Różnica QALY	0,508	■
CNB vs BRV		Różnica QALY	0,569	■

bd – brak danych





### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Zarówno w ramach przeszukania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [16], jak i w ramach niesystematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w niniejszej analizie, nie odnaleziono badań obserwacyjnych prezentujących wyniki kliniczne, które byłyby możliwe do porównania z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej. Nie jest możliwe jednoznaczne przełożenie wyników odnalezionych badań RWD (*Real World Data*) [16] na wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego w horyzoncie dożywotnim modelowania. W związku z powyższym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej. Zestawienie wyników odnalezionych badań RWD z wynikami badań randomizowanych przedstawione jest w ramach analizy klinicznej [16].

## 7. Podsumowanie i wnioski

### CNB vs BRV

[Redacted text block]

### CNB vs LCM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## CNB vs TGB

[Redacted text block]

## CNB vs VGB

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Bazową częstość wystąpienia napadów wyrażoną w średniej liczbie napadów na cykl 4-tygodniowy przyjęto zgonie z modelem globalnym na podstawie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości tych parametrów wynikających z badań C013 i C017. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia oszacowań przeprowadzonych na podstawie danych z badań C013 i C017 - oparte zostały one na medianach wartości w poszczególnych ramionach. Ponadto istnieje rozbieżność wartości w zależności od przyjętego podejścia do przeliczenia dostępnych danych.
- Ze względów konstrukcyjnych modelu przyjęto, że rozkład leków przeciwpadaczkowych dla terapii tła jest taki sam dla interwencji ocenianej i komparatorów oraz kolejnej linii leczenia. W rzeczywistości terapia tła może się różnić w zależności od stosowanego leczenia.
- Ze względu na brak danych dotyczących przerywania terapii TGB i VGB przyjęto, że pacjenci stosujący te leki będą przerywać leczenie w takim samym tempie, co pacjenci leczeni CNB. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Ze względu na niewielki zakres danych odnalezionych w ramach systematycznego dotyczących jakości życia wyrażonych przy użyciu kwestionariusza EQ-5D, użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie modeli mapujących zastosowanych do danych SF-6D z badania klinicznego C017.
- W ramach analizy nie zostały uwzględnione dodatkowe koszty leczenia urazów powstałych podczas napadów padaczkowych. Wynika to z zastosowanego w ramach dostosowania modelu do warunków polskich sposobu wyznaczenia kosztu leczenia napadu padaczkowego, który z dużym prawdopodobieństwem obejmuje już koszty leczenia urazów. W celu zachowania spójności z tym założeniem, w niniejszej analizie nie uwzględniono również spadków użyteczności związanych z urazami. Są to ponadto założenia konserwatywne ze względu na wyższą efektywność CNB w porównaniu z komparatorami, a co za tym idzie, mniejszą liczbę napadów padaczkowych w ramieniu CNB i potencjalnych urazów z nimi związanych.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ontozry. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pl.pdf).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Briviact. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_pl.pdf).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Accord. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lacosamide-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lacosamide-accord-epar-product-information_pl.pdf).
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arkvimma. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37837/characteristic>.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lackepila. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37667/characteristic>.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Glenmark. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37951/characteristic>.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Teva. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37655/characteristic>.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Zentiva. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37676/characteristic>.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Seizpat. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37660/characteristic>.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trelema. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37698/characteristic>.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zilibra. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37967/characteristic>.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_pl.pdf).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5922/characteristic>.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabitril. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8082/characteristic>.
15. ██████████ (2022) Analiza problemu decyzyjnego. Cenobamat (Ontozry®) w leczeniu lekoopornej ogniskowej padaczki u dorosłych. HTA Consulting 2022.
16. ██████████ (2022) Analiza kliniczna. Cenobamat (Ontozry®) w leczeniu lekoopornej ogniskowej padaczki u dorosłych. HTA Consulting 2022.
17. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf) (7.1.2021).
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2021000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE0BECF68732CE608634> (3.2.2021).
19. ██████████
20. (2018) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Draft. European Medicines Agency Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf).
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (10.1.2022).

22. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2062021dsoz,7458.html> (9.1.2022).
23. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz,7474.html> (11.1.2022).
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (18.1.2021).
25. GUS. (2021) Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html> (17.12.2021).
26. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
27. FDA. Center For Drug Evaluation And Research. Application Number: 212839orig1s000. Clinical Review(s). Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212839Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212839Orig1s000MedR.pdf).
28. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 75(3):279–286.
29. Single Technology Appraisal - Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy [ID1553] - Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/documents/committee-papers>.
30. Picot M-C, Jausse A, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, Hirsch E, Derambure P, Dupont S, Landré E, Chassoux F, Valton L, Vignal J-P, Marchal C, Lamy C, i in. (2016) Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. *Epilepsia* 57(10):1669–1679.
31. Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D, Toghil N, Hodson J, Sawlani V, Hayton T, Samarasekera S, Bagary M, McCorry D, Chelvarajah R. (2018) Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 58:120–126.
32. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. (2016) A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 86(21):1938–1944.
33. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. (2015) Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 56(2):291–296.
34. Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubry G, Ben-Menachem E, McShea C, Isojarvi J, Doty P, SP615 Study Investigators. (2014) Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav* 41:164–170.
35. O'Brien TJ, Borghs S, He QJ, Schulz A-L, Yates S, Biton V. (2020) Long-term safety, efficacy, and quality of life outcomes with adjunctive brivaracetam treatment at individualized doses in patients with epilepsy: An up to 11-year, open-label, follow-up trial. *Epilepsia* 61(4):636–646.
36. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. (2015) Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002896.
37. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S, Kwon C-S, Jette N. (2013) Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 54(5):840–847.
38. Janiak S, Kołodziejska M. (2012) Nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce. *Aktualności Neurologiczne* 12(1):18–21.
39. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. (2011) Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 10(11):961–968.
40. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba J-P, Seppi K, Granbichler CA. (2013) Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 54(3):495–501.
41. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia za 2020 rok. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (22.2.2022).
42. [REDACTED]
43. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (2.3.2022).

44. Mulhern B, Pink J, Rowen D, Borghs S, Butt T, Hughes D, Marson A, Brazier J. (2017) Comparing Generic and Condition-Specific Preference-Based Measures in Epilepsy: EQ-5D-3L and NEWQOL-6D. *Value Health* 20(4):687–693.
45. Mukuria C, Young T, Keetharuth A, Borghs S, Brazier J. (2017) Sensitivity and responsiveness of the EQ-5D-3L in patients with uncontrolled focal seizures: an analysis of Phase III trials of adjunctive brivaracetam. *Qual Life Res* 26(3):749–759.
46. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. (2014) Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 55(6):886–892.
47. Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, Bazil CW. (2006) Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia* 47(7):1176–1183.
48. Phumart P, Limwattananon C, Kitwitee P, Unnwongse K, Tiamkao S. (2018) EQ-5D-based utilities and healthcare utilization in Thai adults with chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 83:140–146.
49. [REDACTED]
50. Longworth L, Rowen D. (2013) Mapping to obtain EQ-5D utility values for use in NICE health technology assessments. *Value Health* 16(1):202–210.
51. Kinderen RJA de, Wijnen BFM, Breukelen G van, Postulart D, Majoie MHJM, Aldenkamp AP, Evers SMAA. (2016) From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Res* 125:24–31.
52. Oppong R, Kaambwa B, Nuttall J, Hood K, Smith RD, Coast J. (2013) The impact of using different tariffs to value EQ-5D health state descriptions: an example from a study of acute cough/lower respiratory tract infections in seven countries. *Eur J Health Econ* 14(2):197–209.
53. Matza LS, Deger KA, Vo P, Maniyar F, Goadsby PJ. (2019) Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. *Qual Life Res* 28(9):2359–2372.
54. Ben-Menachem E. (2002) Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 1(8):477–482.
55. Chotai S, Parker SL, Sivaganesan A, Sielatycki JA, Asher AL, McGirt MJ, Devin CJ. (2015) Effect of complications within 90 days on patient-reported outcomes 3 months and 12 months following elective surgery for lumbar degenerative disease. *Neurosurg Focus* 39(6):E8.
56. Utne KK, Tavoly M, Wik HS, Jelsness-Jørgensen LP, Holst R, Sandset PM, Ghanima W. (2016) Health-related quality of life after deep vein thrombosis. *Springerplus* 5(1):1278.
57. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, McKee D, Scarlett P, Hart IJ, Mutton KJ, Jung A, Adan G, Gummery A, Sulaiman WAW, Ennis K, i in. (2018) Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 18(9):992–1003.
58. Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, Wit GA de. (2017) The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis* 17(1):208.
59. WHOCC - ATC/DDD Index. Dostęp: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (1.3.2022).
- [REDACTED]
61. (2020) NFZ o zdrowiu - padaczka. NFZ Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688> (10.1.2022).
62. Statystyka NFZ. Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (10.1.2022).
- [REDACTED]
64. (2022) Świadczenia z rozpoznaniem padaczki - zestawienie NFZ. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki> (28.3.2022).
65. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2022.
66. Zarządzenie Nr 5/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 stycznia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/193/Zarz%C4%85dzenie-5\\_2022\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/193/Zarz%C4%85dzenie-5_2022_DSOZ).
67. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (10.1.2022).
68. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210001690/O/D20211690.pdf>.
69. Statystyka NFZ. Refundacja apteczna. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (10.1.2022).
70. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka

- specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (9.1.2022).
71. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2021.
72. Kopciuch D, Barciszewska A-M, Fliciński J, Paczkowska A, Winczewska-Wiktor A, Jankowski R, Steinborn B, Nowakowska E. (2019) Economic and clinical evaluation of vagus nerve stimulation therapy. *Acta Neurol Scand* 140(4):244–251.
73. Stymulator nerwu błędnego - Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Dostęp: <http://neurochirurgia.ump.edu.pl/stymulator-nerwu-blednego> (2.3.2022).
74. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2019 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2019-roku,2,98.html> (16.2.2022).
75. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2020 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2020-roku,2,110.html> (16.2.2022).
76. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2021 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2021-roku,2,122.html> (16.2.2022).
77. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018) Inwazyjna diagnostyka przedoperacyjna celem lokalizacji ogniska padaczkorodnego – umieszczenie elektrod wewnątrzczaszkowych celem długoterminowego monitorowania wideo-EEG; zabieg operacyjny usunięcia ogniska padaczkorodnego (jeden zabieg) ze śródoperacyjnym monitorowaniem EEG, tzw. elektrokortykografia z równoczesnym monitorowaniem funkcjonalnym mózgu (MEP, SSEP, BAEP, wybudzeniowo funkcja mowy) - we wskazaniu padaczka (ICD-10: G40.0, G40.1, G40.2). Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/072/RPT/2018.11.29\\_WS.430.7\\_Ogniska\\_padaczkorodn\\_e\\_RAPORT.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/072/RPT/2018.11.29_WS.430.7_Ogniska_padaczkorodn_e_RAPORT.pdf).
78. NICE | Guidance | Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753> (28.1.2022).
79. (2021) Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy | Technology appraisal guidance | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/resources/cenobamate-for-treating-focal-onset-seizures-in-epilepsy-pdf-82611373757893> (28.1.2022).
80. Final appraisal document | Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/documents/final-appraisal-determination-document> (28.1.2022).
81. Final appraisal | Single Technology Appraisal - Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy [ID1553] - Committee Papers | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-10894234286> (28.1.2022).
82. Appraisal consultation | Single Technology Appraisal - Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy [ID1553] - Committee Papers | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10894234285> (28.1.2022).
83. (2022) SMC2408 - cenobamate 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, and 200mg film-coated tablets (Ontozry®). SMC Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6671/cenobamate-ontozry-final-jan-2022-amended-180122-for-website.pdf> (9.2.2022).



		56
Tabela 36.		57
		57
Tabela 38.	Zalecane dawkowanie u osób dorosłych z napadami ogniskowymi w przebiegu padaczki.....	59
Tabela 39.	Dawkowanie cenobamatu – faza miareczkowania .....	59
Tabela 40.	Dawkowanie cenobamatu – faza utrzymania dawki .....	60
Tabela 41.	Dawkowanie komparatorów– faza miareczkowania .....	62
Tabela 42.	Średnia dobową dawką BRV w podtrzymaniu – badania kliniczne .....	62
Tabela 43.	Średnia dobową dawką LCM w podtrzymaniu – badania kliniczne .....	63
Tabela 44.	Średnia dobową dawką TGB w podtrzymaniu – badania kliniczne .....	63
Tabela 45.	Średnia dobową dawką VGB w podtrzymaniu – badania kliniczne .....	64
Tabela 46.	Dobowe dawki podtrzymujące dla komparatorów [mg/dzień] – wartości przyjęte w analizie.....	64
Tabela 47.	Poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów leczonych cenobamatem i komparatorami.....	64
		66
		67
Tabela 50.	Dawkowanie [mg/dzień] leków wchodzących w skład terapii tła.....	67
Tabela 51.	Liczba procedur związanych z padaczką rozliczonych w ramach grupy A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego – Statystyki NFZ.....	68
Tabela 52.	Liczba hospitalizacji z grupy JGP A - Choroby układu nerwowego dla świadczeń udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (2019) – raport „NFZ o zdrowiu – Padaczka” .....	68
		69
		70
Tabela 55.	Liczba wizyt specjalistycznych w fazie miareczkowania.....	70
		71
		71
		72
		73
		74
		75
		75
Tabela 63.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów, na podstawie Obwieszczenia MZ.....	76
Tabela 64.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów, na podstawie danych sprzedażowych .....	77
Tabela 65.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów, na podstawie Obwieszczenia MZ – wartości uwzględnione w analizie .....	77
Tabela 66.	Koszt fazy miareczkowania dla komparatorów.....	78
Tabela 67.	Koszt terapii / 28 dni w fazie utrzymania dawki dla komparatorów .....	78
Tabela 68.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła, na podstawie Obwieszczenia MZ.....	80
Tabela 69.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła, na podstawie danych sprzedażowych.....	80
Tabela 70.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła, na podstawie Obwieszczenia MZ – uwzględnione w analizie .....	81
Tabela 71.	Średni koszt terapii tła / 28 dni .....	82
Tabela 72.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych leków stosowanych w kolejnej linii leczenia, na podstawie Obwieszczenia MZ – uwzględnione w analizie podstawowej.....	82
Tabela 73.	Średni koszt kolejnej linii leczenia / 28 dni.....	83
Tabela 74.	Koszt specjalistycznej wizyty 1-go typu.....	83



Tabela 75.	Dane z publikacji Kopciuch 2019 [72].....	84
Tabela 76.	Koszt leczenia napadu padaczkowego .....	85
Tabela 77.	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych z lat 2019-2021 [74–76].....	85
Tabela 78.	Koszt leczenia napadu padaczkowego z uwzględnieniem inflacji w latach 2019-2021 .....	85
Tabela 79.	Koszt napadu padaczkowego – wartości przyjęte w analizie .....	86
Tabela 80.	Koszt diagnostyki przedoperacyjnej .....	87
Tabela 81.	Koszt operacji padaczki.....	88
Tabela 82.	Całkowity koszt leczenia operacyjnego padaczki .....	88
Tabela 83.	Koszt VNS .....	88
Tabela 84.	Koszt specjalistycznej wizyty 1-go typu .....	89
Tabela 85.	Koszt leczenia parestezji, infekcji, aseptycznego zapalenia opon mózgowych i powikłań neurologicznych .....	90
Tabela 86.	Koszt leczenia zakrzepicy żył głębokich/zatoru tętnicy płucnej .....	90
Tabela 87.	Koszt leczenia krwaka wewnątrzczaszkowego.....	90
Tabela 88.	Koszt leczenia zapalenia płuc .....	91
Tabela 89.	Koszt leczenia wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego .....	91
Tabela 90.	Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem padaczki, zabiegiem VNS i operacją padaczki .....	91
	.....	93
	.....	94
	.....	94
	.....	95
	.....	96
	.....	96
	.....	97
	.....	97
	.....	98
	.....	98
	.....	99
	.....	100
	.....	100
	.....	101
	.....	101
	.....	102
	.....	103
	.....	103
	.....	104
	.....	105
	.....	107
	.....	110
	.....	113
	.....	117
	.....	121

[REDACTED]	124
[REDACTED]	128
[REDACTED]	131
Tabela [REDACTED]. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	133
[REDACTED]	135
[REDACTED]	136
[REDACTED]	138
[REDACTED]	139
[REDACTED]	141
[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	143
[REDACTED]	144
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
[REDACTED]	146
[REDACTED]	147
[REDACTED]	148
[REDACTED]	150
[REDACTED]	151
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
[REDACTED]	158
Tabela 144. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami NICE 2021 – QALY	160
Tabela 145. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami SMC 2022 – QALY	160

Tabela 146. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku .....	181
Tabela 147. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji .....	184
Tabela 148. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane .....	184
Tabela 149. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC) .....	185
Tabela 150. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową w bazie MEDLINE – przeszukanie pierwotne.....	187
Tabela 151. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową w bazie Embase – przeszukanie pierwotne.....	189
Tabela 152. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową w bazie MEDLINE – aktualizacja przeszukania .....	191
Tabela 153. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową w bazie Embase – aktualizacja przeszukania .....	192
Tabela 154. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową w bazie IDPOR.....	194
Tabela 155. Odnalezione badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia .....	196
Tabela 156. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	197
.....	.....
.....	.....
.....	198
Tabela 158. Koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów [zł].....	203
Tabela 159. Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła [zł].....	205

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Czas trwania leczenia cenobamatem – ekstrapolacja .....	42
.....	.....
.....	106
.....	107
.....	108
.....	108
.....	109
.....	110
.....	111
.....	111
.....	113
.....	113
.....	114
.....	115

[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	117
[REDACTED]	118
[REDACTED]	120
[REDACTED]	120
[REDACTED]	121
[REDACTED]	122
[REDACTED]	123
[REDACTED]	123
[REDACTED]	124
[REDACTED]	125
[REDACTED]	127
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	129
[REDACTED]	130
[REDACTED]	130
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego .....	19
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	186
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia.....	195

## 12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 146.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2022 roku oraz odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ (Rozdz.3.8)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	[REDAKTOWANE]
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 4
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 4
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. 4
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

# Aneks A.

## A.1. Strategie wyszukiwania

### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>),
- AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/>),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/>),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; <https://www.ispor.org/>),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/>),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/>),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Przeszukania dokonano 9 lutego 2022 r. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 147). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 148, Tabela 149).

**Tabela 147.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – cenobamat;</li> <li>• Jednostka chorobowa – padaczka (██████████);</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna);</li> <li>• Interwencja inna niż cenobamat;</li> <li>• Jednostka chorobowa inna niż padaczka;</li> <li>• Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).</li> </ul>

**Tabela 148.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	Ontozry OR cenobamate	63	44



L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 713 556	66 186
#3	#1 AND #2	1	0

**Data przeszukania: 9 lutego 2022 r.**

Tabela 149.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Ontozry		0	0
	cenobamat	-	0	0
NICE	Ontozry		1	1
	cenobamate	-	3	1
	łącznie niepowtarzające się	-	3	1
ISPOR	Ontozry	-	0	0
	cenobamate	-	2	0
	łącznie niepowtarzające się	-	2	0
CADTH	Ontozry		0	0
	cenobamate	Result type: <i>Reports</i>	0	0
CRD	Ontozry		0	0
	cenobamate	-	0	0
PBAC	cenobamate	Public Summary Documents by Product	0	0
SMC	Ontozry		1	1
	cenobamate	-	1	1
	łącznie niepowtarzające się		1	1
<b>Łącznie (niepowtarzające się)</b>			<b>6</b>	<b>2</b>

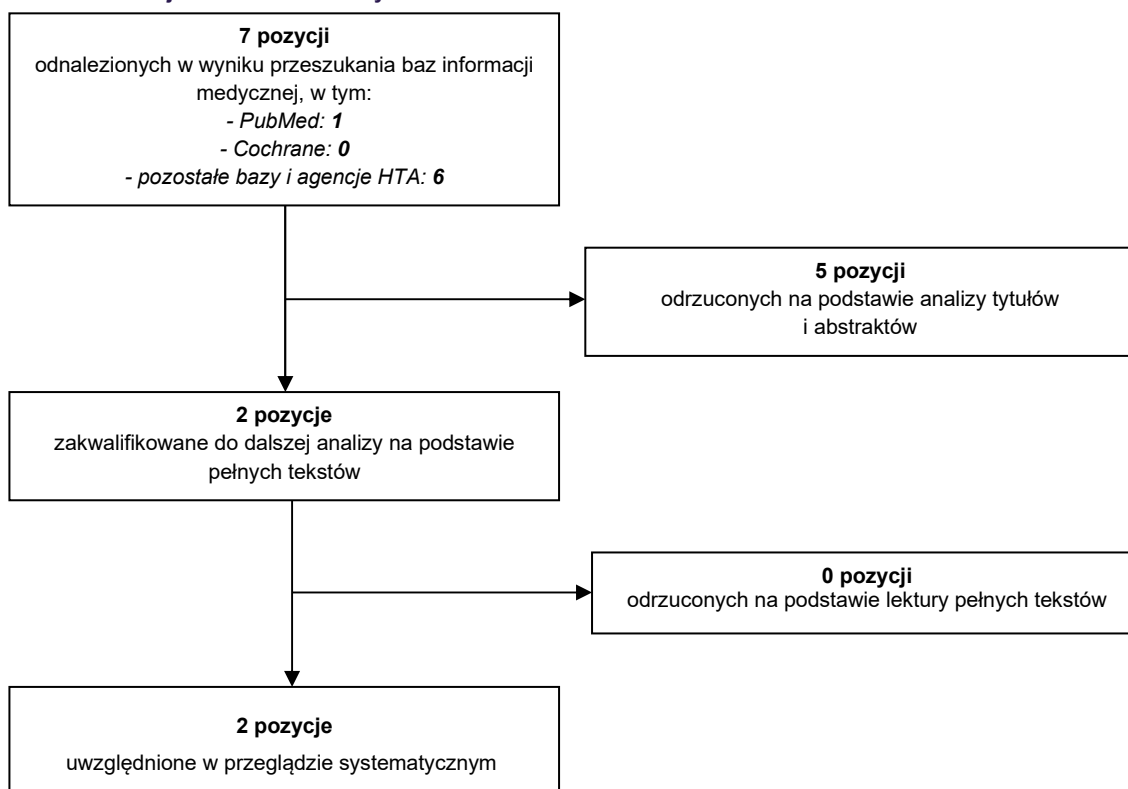
**Data przeszukania: 9 lutego 2022 r.**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 pozycji: 1 pozycja została odnaleziona w PubMed, zaś 6 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 2 analizy. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).



W związku z powyższym, należy uznać, że w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne poświęcone ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych**



## A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród dorosłych chorych z padaczką ogniskową wykorzystano przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzony



**Zapytanie (liczba wyników)**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Data przeszukania: 20 grudnia 2019 r.













**Zapytanie (liczba wyników)**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Data przeszukania: 12 października 2020 r.**

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy 22 lutego 2022 roku przeszukano bazę ISPOR [43]. Poniżej została przedstawiona strategia (Tabela 154). W strategii wyszukiwania uwzględniano wyłącznie terminy dotyczące problemu zdrowotnego. Nie odnaleziono publikacji opisujących użyteczności stanów zdrowia dla padaczki ogniskowej.

**Tabela 154.**

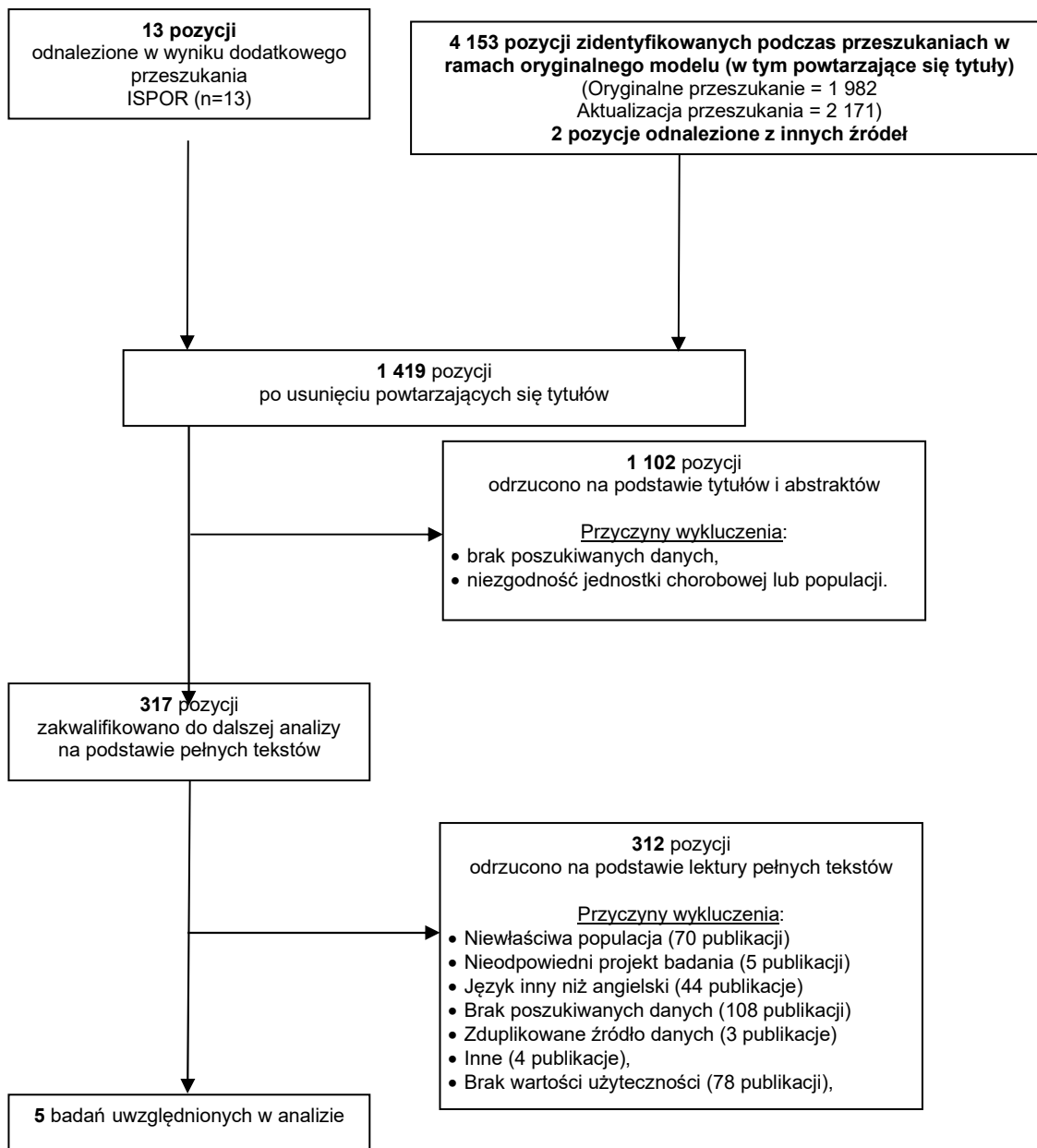
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową w bazie IDPOR**

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
ISPOR	focal epilepsy	13	0

**Data przeszukania: 22 lutego 2022 r.**

W wyniku przeszukania baz odnaleziono 4 168 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty odnalezionych publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 317 prac. W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach modelu oryginalnego [42] uwzględniono 83 publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w analizowanym problemie zdrowotnym. Jedynie 5 z nich raportowało średnie wartości użyteczności stanów zdrowia w padaczce ogniskowej i zostały włączone w niniejszej analizie (Rysunek 3). Odnalezione dane z publikacji zestawiono w rozdziale A.2.

**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia**



## A.2. Odnalezione badania dotyczące użyteczności

**Tabela 155.**  
Odnalezione badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Państwo	Populacja (n)	Metoda wyznaczenia użyteczności	Szczegóły dotyczące analizowanych ramion, punkt czasowy (n)	Średnia wartość użyteczności (SD)
Mulhern 2017 [44]	Wielka Brytania	[REDACTED]	EQ-5D-3L	Pacjenci, którzy uzupełnili EQ-5D-3L, wartość bazowa (n=1563)	0,735 (0,30)
				Pacjenci, którzy uzupełnili EQ-5D-3L, rok 1 (n=1244)	0,769 (0,29)
				Pacjenci, którzy uzupełnili EQ-5D-3L, rok 2 (n=1091)	0,789 (0,28)
			NEWQOL-6D	Pacjenci, którzy uzupełnili NEWQOL-6D, wartość bazowa (n=1508)	0,766 (0,13)
				Pacjenci, którzy uzupełnili NEWQOL-6D, rok 1 (n=1156)	0,798 (0,13)
				Pacjenci, którzy uzupełnili NEWQOL-6D, rok 2 (n=1023)	0,805 (0,13)
Mukuria 2017 [45]	Wielka Brytania	[REDACTED]	EQ-5D-3L	Skumulowane dane z badań N01252, N01253 i N0125, wartość bazowa (n=1095)	0,759 (0,232)
				Skumulowane dane z badań N01252, N01253 i N0125, po okresie obserwacji (n=1095)	0,777 (0,230)
Fiest 2014 [46]	-	[REDACTED]	HUI-III	Pacjenci stosujący leki przeciwpadaczkowe (n=40)	0,52 (0,32)
				Pacjenci po zabiegu chirurgicznym (n=40)	0,62 (0,25)
Xu 2006 [47]	Stany Zjednoczone	[REDACTED]	EQ-5D	Wszyscy pacjenci (n=200)	0,64 (0,35)
				Zdiagnozowane zaburzenia snu (n=67)	0,49 (0,38)
				Bez zaburzeń snu (n=132)	0,71 (0,31)
Phumart 2018 [48]	Tajlandia	[REDACTED]	EQ-5D-3L	Pacjenci wolni od napadów (n=67)	0,82 (0,15)
				Redukcja częstości napadów padaczkowych (n=93)	0,79 (0,16)
				Brak poprawy (n=64)	0,72 (0,21)

SD – odchylenie standardowe

### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 156.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja, rok	Państwo	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Stopa dyskontowa	Wyniki
NICE 2021 [78–82]	Wielka Brytania	[REDACTED]	Cenobamat vs. octan eslikarbazepiny, lakoamid (LCM), brywaracetam (BRV), perampanel	Model Markowa, CUA	Dożywni (60 lat), 28 dni	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	<p><u>QALY:</u> CNB: 6,937 LCM: 6,219 Perampanel: 6,219 BRV: 6,171 Octan esli karbazepiny: 5,988</p> <p><u>Różnica QALY:</u> CNB vs. LCM: 0,718 Perampanel: 0,718 BRV: 0,766 Octan esli karbazepiny: 0,948</p> <p><u>ICUR vs CNB:</u> LCM: dominacja CNB Perampanel: dominacja CNB BRV: dominacja CNB Octan eslikarbazepiny: dominacja CNB</p>
SMC 2022 [83]	Szkocja	[REDACTED]	Cenobamat vs. octan eslikarbazepiny, lakoamid (LCM), brywaracetam (BRV), perampanel	Kohortowy model Markowa, CUA	60 lat, 28 dni przez pierwsze 5 cykli, następnie 84 dni	bd	<p><u>Różnica QALY:</u> CNB vs. LCM: 0,508 Perampanel: 0,503 BRV: 0,569 Octan esli karbazepiny: 0,649</p> <p><u>ICER vs CNB:</u> LCM: dominacja CNB Perampanel: dominacja CNB BRV: dominacja CNB Octan eslikarbazepiny: dominacja CNB</p>

bd – brak danych;











[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

## A.5. Koszty jednostkowe leków

Tabela 158.  
Koszty jednostkowe substancji czynnych komparatorów [zł]

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 – 09.2021		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
<b>Brywaracetam</b>																
<b>Briviact</b>	50 mg	56 szt.	5 909 991 272 333	ryczałt	320,13	336,14	357,04	357,04	3,2	353,84	0,1264	0,1275	63218400	58559200	8125119	66819
<b>Briviact</b>	10 mg/ml	300 ml	5 909 991 272 234	ryczałt	343	360,15	381,65	381,65	3,2	378,45	0,1262	0,1272	1950000	1917000	265592	2045
<b>Tiagabina</b>																
<b>Gabitril</b>	5 mg	50 tabl.	5 909 990 058 822	ryczałt	77,76	81,65	94,4	93,42	4,18	90,22	0,3609	0,3776	684497	660747	238468	11031
<b>Gabitril</b>	10 mg	50 tabl.	5 909 990 058 839	ryczałt	162	170,1	186,85	186,85	3,2	183,65	0,3673	0,3737	2758500	2771000	1017788	17734
<b>Gabitril</b>	15 mg	50 tabl.	5 909 990 058 846	ryczałt	246,24	258,55	277,43	277,43	3,2	274,23	0,3656	0,3699	1868250	1880250	687495	8003
<b>Wigabatryna</b>																
<b>Sabril</b>	500 mg	50 sasz.	5 909 990 832 712	ryczałt	119,75	125,74	140,53	140,53	3,2	137,33	0,0055	0,0056	549025000	532300000	2949980	68109
<b>Sabril</b>	500 mg	100 tabl.	5 909 990 312 818	ryczałt	204,74	214,98	232,85	232,85	3,2	229,65	0,0046	0,0047	1103400000	1109300000	5140263	70970
<b>Lakozamid</b>																
<b>Lacosamide Accord</b>	50 mg	14 tabl. w blisterze	5 055 565 743 324	ryczałt	8,77	9,21	12,38	12,08	3,5	8,88	0,0127	0,0177	837200	410200	5204	2051
<b>Lacosamide Accord</b>	150 mg	56 tabl. w blisterze	5 055 565 743 348	ryczałt	105,24	110,5	124,34	124,34	3,2	121,14	0,0144	0,0148	8072400	4183200	60368	1594
<b>Lacosamide Accord</b>	200 mg	56 tabl. w blisterze	5 055 565 743 355	ryczałt	140,3	147,32	162,95	162,95	3,98	158,97	0,0142	0,0145	17852800	10091200	143322	3586
<b>Lacosamide Accord</b>	100 mg	56 tabl. w blisterze	5 055 565 743 331	ryczałt	70,16	73,67	85,3	85,3	3,2	82,1	0,0147	0,0152	10505600	5572000	81729	3184

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 – 09.2021		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Lacosamide Glenmark	150 mg	56 tabl.	5 902 020 241 607	ryczałt	102,82	107,96	121,81	121,81	3,2	118,61	0,0141	0,0145	28786800	30660000	473478	11629
Lacosamide Glenmark	200 mg	56 tabl.	5 902 020 241 614	ryczałt	137,08	143,93	159,56	159,56	3,98	155,58	0,0139	0,0142	41944000	40331200	613646	14276
Lacosamide Glenmark	50 mg	14 tabl.	5 902 020 241 584	ryczałt	8,56	8,99	12,16	12,08	3,28	8,88	0,0127	0,0174	2170700	2151100	27288	12968
Lacosamide Glenmark	100 mg	56 tabl.	5 902 020 241 591	ryczałt	68,55	71,98	83,61	83,61	3,2	80,41	0,0144	0,0149	31057600	31589600	495336	17997
Lacosamide Teva	50 mg	14 tabl.	5 909 991 358 341	ryczałt	8,49	8,91	12,08	12,08	3,2	8,88	0,0127	0,0173	5937400	6216700	78863	28419
Lacosamide Teva	100 mg	56 tabl.	5 909 991 358 358	ryczałt	67,91	71,31	82,94	82,94	3,2	79,74	0,0142	0,0148	73746400	77196000	1101008	44096
Lacosamide Teva	200 mg	56 tabl.	5 909 991 358 372	ryczałt	135,82	142,61	158,24	158,24	3,98	154,26	0,0138	0,0141	167820800	171584000	2367400	60918
Lacosamide Teva	150 mg	56 tabl.	5 909 991 358 365	ryczałt	101,87	106,96	120,81	120,81	3,2	117,61	0,0140	0,0144	76524000	76935600	1079022	29302
Seizpat	100 mg	56 szt.	5 909 991 376 017	ryczałt	64,8	68,04	79,67	79,67	3,2	76,47	0,0137	0,0142	33600	33600	459	19
Seizpat	50 mg	14 szt.	5 909 991 375 966	ryczałt	8,1	8,51	11,68	11,68	3,2	8,48	0,0121	0,0167	0	0	0	0
Seizpat	150 mg	56 szt.	5 909 991 376 055	ryczałt	97,2	102,06	115,91	115,91	3,2	112,71	0,0134	0,0138	0	0	0	0
Seizpat	200 mg	56 szt.	5 909 991 376 093	ryczałt	129,6	136,08	151,71	151,71	3,98	147,73	0,0132	0,0135	168000	235200	3102	84
Trelema	150 mg	56 tabl.	5 909 991 384 241	ryczałt	96,55	101,38	115,23	115,23	3,2	112,03	0,0133	0,0137	3536400	3066000	40891	1168
Trelema	50 mg	14 tabl.	5 909 991 384 197	ryczałt	8,05	8,45	11,62	11,62	3,2	8,42	0,0120	0,0166	912087	768589	9245	3514
Trelema	100 mg	56 tabl.	5 909 991 384 234	ryczałt	64,37	67,59	79,22	79,22	3,2	76,02	0,0136	0,0141	5924811	4524808	61424	2586
Trelema	200 mg	56 tabl.	5 909 991 384 258	ryczałt	128,74	135,18	150,81	150,81	3,98	146,83	0,0131	0,0135	6070395	4390396	57557	1560
Zilibra	100 mg	56 szt.	5 909 991 368 371	ryczałt	67,89	71,28	82,91	82,91	3,2	79,71	0,0142	0,0148	12622423	8965616	127616	5123

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 – 09.2021		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Zilibra	150 mg	56 szt.	5 909 991 368 401	ryczałt	101,84	106,93	120,78	120,78	3,2	117,58	0,0140	0,0144	9718800	6585600	92183	2496
Zilibra	50 mg	14 szt.	5 909 991 368 333	ryczałt	8,48	8,9	12,07	12,07	3,2	8,87	0,0127	0,0172	1378280	1123484	14236	5136
Zilibra	200 mg	56 szt.	5 909 991 368 432	ryczałt	135,79	142,58	158,21	158,21	3,98	154,23	0,0138	0,0141	12790389	8411192	115827	2989
Vimpat	10 mg/ml	200 ml (but.)	5 909 990 935 505	ryczałt	108	113,4	127,57	127,57	3,2	124,37	0,0622	0,0638	8856000	8206000	555107	13130

**Tabela 159.**  
Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład terapii tła [zł]

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Gabapentin Aurovitas	100 mg	100 szt.	5 909 991 331 108	ryczałt	11,88	12,47	16,69	16,47	3,42	13,27	0,0013	0,0017	20730000	18600000	26170	4874
Gabapentin Aurovitas	400 mg	100 szt.	5 909 991 331 207	ryczałt	47,52	49,9	59,84	59,84	3,2	56,64	0,0014	0,0015	39600000	31920000	45717	2032
Gabapentin Aurovitas	300 mg	100 szt.	5 909 991 331 153	ryczałt	35,64	37,42	46	46	3,2	42,8	0,0014	0,0015	92520000	84270000	121934	7280
Gabapentin Teva	100 mg	100 kaps.	5 909 990 339 495	ryczałt	15,66	16,44	20,66	16,47	7,39	13,27	0,0013	0,0021	336850000	348030000	573757	224160
Gabapentin Teva	300 mg	100 szt.	5 909 991 425 340	ryczałt	35,1	36,86	45,44	45,44	3,2	42,24	0,0014	0,0015	45360091	31410063	45067	2509
Gabapentin Teva	400 mg	100 kaps.	5 909 990 339 600	ryczałt	53,24	55,9	65,84	65,84	3,2	62,64	0,0016	0,0016	551280000	565720000	894830	36339
Gabapentin Teva	300 mg	100 kaps.	5 909 990 339 709	ryczałt	38,88	40,82	49,4	49,4	3,2	46,2	0,0015	0,0016	1754574000	1804239000	2826653	144225
Gabapentin Teva	800 mg	100 tabl.	5 909 990 338 658	ryczałt	112,32	117,94	131,88	131,73	4,89	126,99	0,0016	0,0016	826080000	828480000	1320950	49432
Gabapentin Teva	600 mg	100 tabl.	5 909 990 338 542	ryczałt	82,08	86,18	98,76	98,76	3,56	95,2	0,0016	0,0016	1443600000	1459260000	2329916	71997

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Neurontin 100	100 mg	100 kaps.	5 909 990 769 216	ryczałt	17,01	17,86	22,08	16,47	8,81	13,27	0,0013	0,0022	32600000	33030000	51633	23741
Neurontin 300	300 mg	100 kaps.	5 909 990 769 315	ryczałt	50,65	53,18	61,76	49,4	15,56	46,2	0,0015	0,0021	151830000	157110000	263069	75780
Neurontin 400	400 mg	100 kapsulek	5 909 990 769 414	ryczałt	66,74	70,08	80,02	65,87	17,35	62,67	0,0016	0,0020	92880000	102320000	169461	43928
Neurontin 600	600 mg	100 tabl.	5 909 991 017 422	ryczałt	97,96	102,86	115,44	98,8	20,2	95,24	0,0016	0,0019	99060000	100380000	165353	35925
Neurontin 800	800 mg	100 tabl.	5 909 991 017 521	ryczałt	113,72	119,41	133,34	131,73	6,35	126,99	0,0016	0,0017	66800000	51760000	83068	6806
Epitoram	25 mg	28 tabl.	5 909 990 649 556	ryczałt	6,98	7,33	9,98	8,44	4,74	5,24	0,0075	0,0143	2722300	3105200	2722300	21674
Epitoram	50 mg	28 tabl.	5 909 990 649 570	ryczałt	13,98	14,68	19,04	16,88	5,36	13,68	0,0098	0,0136	3270400	1757000	3270400	7222
Epitoram	100 mg	28 tabl.	5 909 990 649 594	ryczałt	27,95	29,35	36,15	33,75	5,6	30,55	0,0109	0,0129	25104800	25776800	25104800	56283
Epitoram	200 mg	28 tabl.	5 909 990 649 617	ryczałt	55,9	58,7	68,93	67,5	4,63	64,3	0,0115	0,0123	28610400	29411200	28610400	30244
ETOPRO	200 mg	28 tabl.	5 909 990 061 464	ryczałt	58,75	61,69	71,92	67,5	7,62	64,3	0,0115	0,0128	12040000	12773600	12040000	16979
ETOPRO	50 mg	28 tabl.	5 909 990 061 471	ryczałt	14,69	15,42	19,78	16,88	6,1	13,68	0,0098	0,0141	6832000	7365400	6832000	32045
ETOPRO	25 mg	28 tabl.	5 909 990 061 488	ryczałt	7,34	7,71	10,36	8,44	5,12	5,24	0,0075	0,0148	1782900	1857800	1782900	13535
ETOPRO	100 mg	28 tabl.	5 909 990 061 495	ryczałt	29,75	31,24	38,04	33,75	7,49	30,55	0,0109	0,0136	12230400	12412400	12230400	33116
Oritop	25 mg	1 but. po 60 szt.	5 909 990 715 084	ryczałt	16,2	17,01	21,58	18,08	6,7	14,88	0,0099	0,0144	1893000	1914000	1893000	8197
Oritop	50 mg	1 but. po 60 szt.	5 909 990 715 145	ryczałt	30,24	31,75	38,85	36,16	5,89	32,96	0,0110	0,0130	5856000	5532000	5856000	9979
Oritop	100 mg	1 but. po 60 szt.	5 909 990 715 169	ryczałt	56,16	58,97	69,61	69,61	3,2	66,41	0,0111	0,0116	19878000	19080000	19878000	10173
Topamax	25 mg	28 tabl. (butel.)	5 909 990 758 814	ryczałt	11,19	11,75	14,4	8,44	9,16	5,24	0,0075	0,0206	41370000	41154400	41370000	564365

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Topamax	50 mg	28 tabl. (butel.)	5 909 990 758 913	ryczałt	14,47	15,19	19,54	16,88	5,86	13,68	0,0098	0,0140	136985800	138243000	136985800	624156
Topamax	100 mg	28 tabl. (butel.)	5 909 990 759 019	ryczałt	28,94	30,39	37,19	33,75	6,64	30,55	0,0109	0,0133	337495200	340116000	337495200	799707
Topamax	200 mg	28 tabl. (butel.)	5 909 990 759 118	ryczałt	54,54	57,27	67,5	67,5	3,2	64,3	0,0115	0,0121	295607200	295097600	295607200	168544
Topiramát Bluefish	25 mg	28 tabl.	5 909 990 779 925	ryczałt	5,35	5,62	8,27	8,27	3,2	5,07	0,0072	0,0118	0	0	0	0
Topiramát Bluefish	50 mg	28 tabl.	5 909 990 779 970	ryczałt	10,64	11,17	15,53	15,53	3,2	12,33	0,0088	0,0111	0	0	0	0
Topiramát Bluefish	100 mg	28 tabl.	5 909 990 780 068	ryczałt	21,38	22,45	29,25	29,25	3,2	26,05	0,0093	0,0104	0	0	0	0
Topiramát Bluefish	200 mg	28 tabl.	5 909 990 780 136	ryczałt	42,88	45,02	55,26	55,26	3,2	52,06	0,0093	0,0099	0	0	0	0
TORAMAT	25 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 671 472	ryczałt	7,18	7,54	10,34	9,04	4,5	5,84	0,0078	0,0138	1512000	1483500	1512000	9415
TORAMAT	50 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 671 489	ryczałt	14,36	15,08	19,65	18,08	4,77	14,88	0,0099	0,0131	5883000	6054000	5883000	21403
TORAMAT	100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 671 496	ryczałt	28,73	30,17	37,28	36,16	4,32	32,96	0,0110	0,0124	17751000	17058000	17751000	30998
TORAMAT	200 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 671 502	ryczałt	57,46	60,33	70,97	70,97	3,2	67,77	0,0113	0,0118	21078000	20826000	21078000	15738
Karbagen	150 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 990 048 809	ryczałt	17,82	18,71	23,95	23,95	3,2	20,75	0,0028	0,0032	27922500	24480000	67728	10432
Karbagen	300 mg	50 tabl.	5 909 990 048 823	ryczałt	35,64	37,42	45,53	45,53	3,2	42,33	0,0028	0,0030	137805000	152490000	430333	32499
Karbagen	600 mg	50 tabl.	5 909 990 048 854	ryczałt	71,28	74,84	86,82	86,82	3,2	83,62	0,0028	0,0029	442830000	477930000	1332166	50925
Oxcarbazeplin NeuroPharma	300 mg	50 tabl.	5 909 991 300 661	ryczałt	35,42	37,19	45,31	45,31	3,2	42,11	0,0028	0,0030	1500000	2685000	7538	573
Oxcarbazeplin NeuroPharma	150 mg	50 tabl.	5 909 991 303 518	ryczałt	17,71	18,6	23,84	23,84	3,2	20,64	0,0028	0,0032	3465000	2752500	7575	1174

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
<b>Oxcarbazepin NeuroPharma</b>	600 mg	50 tabl.	5 909 991 300 739	ryczałt	70,85	74,39	86,37	86,37	3,2	83,17	0,0028	0,0029	2790000	5880000	16301	627
<b>Oxepilax</b>	300 mg	50 szt.	5 909 991 057 480	ryczałt	38,63	40,56	48,67	47,9	3,97	44,7	0,0030	0,0032	629850000	618300000	1842621	163482
<b>Oxepilax</b>	600 mg	50 szt.	5 909 991 057 497	ryczałt	81	85,05	97,03	95,8	4,43	92,6	0,0031	0,0032	1122420000	1100280000	3396130	162418
<b>Trileptal</b>	300 mg	50 tabl.	5 909 990 825 615	ryczałt	38,63	40,56	48,67	47,9	3,97	44,7	0,0030	0,0032	754215000	751125000	2240198	888026
<b>Trileptal</b>	600 mg	50 tabl.	5 909 990 825 714	ryczałt	76,9	80,75	92,73	92,73	3,2	89,53	0,0030	0,0031	1633530000	1644750000	5078110	1479472
<b>Trileptal</b>	60 mg / ml	250 ml	5 909 990 747 115	ryczałt	67,8	71,19	82,81	82,81	3,2	79,61	0,0053	0,0055	225555000	218640000	1246394	46643
<b>Cezarius</b>	250 mg	50 tabl.	5 909 990 928 200	ryczałt	15,12	15,88	19,46	12,56	10,1	9,36	0,0007	0,0016	179499282	186374255	139739	150318
<b>Cezarius</b>	500 mg	50 tabl.	5 909 990 928 224	ryczałt	30,24	31,75	37,37	25,12	15,45	21,92	0,0009	0,0015	929250000	975150000	856093	601478
<b>Cezarius</b>	750 mg	50 tabl.	5 909 990 928 231	ryczałt	45,36	47,63	54,81	37,67	20,34	34,47	0,0009	0,0015	592987500	633750000	583092	343044
<b>Cezarius</b>	1000 mg	50 tabl.	5 909 990 928 248	ryczałt	60,48	63,5	72,16	50,23	25,49	46,67	0,0009	0,0014	1146500000	1217350000	1137141	619388
<b>Levebon</b>	1000 mg	50 tabl.	5 909 990 989 805	ryczałt	46,36	48,68	57,34	50,23	10,67	46,67	0,0009	0,0011	719700000	547850000	511566	121960
<b>Levebon</b>	500 mg	50 tabl.	5 909 990 989 379	ryczałt	23,18	24,34	29,96	25,12	8,04	21,92	0,0009	0,0012	895425000	907900000	796840	309893
<b>Levetiracetam Accord</b>	1000 mg	100 szt.	5 909 990 921 751	ryczałt	79,19	83,15	95,81	95,81	7,11	88,7	0,0009	0,0010	1046100000	1054300000	935285	74762
<b>Levetiracetam Accord</b>	1000 mg	50 szt.	5 909 990 921 737	ryczałt	39,59	41,57	50,23	50,23	3,56	46,67	0,0009	0,0010	4218800000	3774200000	3523159	268289
<b>Levetiracetam Accord</b>	750 mg	50 szt.	5 909 990 921 652	ryczałt	29,68	31,16	38,34	37,67	3,87	34,47	0,0009	0,0010	1270237500	1056375000	971182	108828
<b>Levetiracetam Accord</b>	500 mg	100 szt.	5 909 990 921 591	ryczałt	39,59	41,57	50,23	50,23	3,56	46,67	0,0009	0,0010	2844175000	2806150000	2619641	199321
<b>Levetiracetam Accord</b>	500 mg	50 szt.	5 909 990 921 577	ryczałt	19,8	20,79	26,41	25,12	4,49	21,92	0,0009	0,0011	1107050000	1066350000	935550	190803



Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Levetiracetam Accord	250 mg	50 szt.	5 909 990 921 492	ryczałt	9,89	10,38	13,96	12,56	4,6	9,36	0,0007	0,0011	275175000	290575000	218006	106467
Levetiracetam Accord	750 mg	100 tabl.	5 909 990 921 676	ryczałt	59,36	62,33	73,06	73,06	5,33	67,73	0,0009	0,0010	817275000	909075000	821062	64472
Levetiracetam Accord	250 mg	100 tabl.	5 909 990 921 522	ryczałt	19,77	20,76	26,38	25,12	4,46	21,92	0,0009	0,0011	369475000	319700000	280549	56780
Levetiracetam Aurovitas	750 mg	50 szt.	5 909 990 971 183	ryczałt	29,43	30,9	38,08	37,67	3,61	34,47	0,0009	0,0010	81075000	60562500	55680	5819
Levetiracetam Aurovitas	1000 mg	50 szt.	5 909 990 971 305	ryczałt	39,25	41,21	49,87	49,87	3,56	46,31	0,0009	0,0010	448649551	621799378	575961	44158
Levetiracetam Aurovitas	500 mg	50 szt.	5 909 990 971 060	ryczałt	19,62	20,6	26,22	25,12	4,3	21,92	0,0009	0,0010	145625291	150575301	132050	25865
Levetiracetam Aurovitas	250 mg	50 szt.	5 909 990 970 957	ryczałt	9,81	10,3	13,88	12,56	4,52	9,36	0,0007	0,0011	24224903	26849893	20146	9659
Levetiracetam NeuroPharma	1000 mg	100 szt.	5 909 990 959 167	ryczałt	102,51	107,64	120,3	100,46	26,95	93,35	0,0009	0,0012	733700000	698400000	652334	187815
Levetiracetam NeuroPharma	1000 mg	50 szt.	5 909 990 959 129	ryczałt	51,26	53,82	62,48	50,23	15,81	46,67	0,0009	0,0012	146100000	154600000	144604	48584
Levetiracetam NeuroPharma	500 mg	100 szt.	5 909 990 959 037	ryczałt	51,26	53,82	62,48	50,23	15,81	46,67	0,0009	0,0012	136600000	110850000	103546	34972
Levetiracetam NeuroPharma	500 mg	50 szt.	5 909 990 958 986	ryczałt	25,63	26,91	32,53	25,12	10,61	21,92	0,0009	0,0013	59825000	50650000	44516	21347
Levetiracetam NeuroPharma	750 mg	100 szt.	5 909 990 958 894	ryczałt	76,9	80,75	91,48	75,35	21,46	70,02	0,0009	0,0012	141375000	182025000	170046	51826
Levetiracetam NeuroPharma	750 mg	50 szt.	5 909 990 958 856	ryczałt	38,45	40,37	47,55	37,67	13,08	34,47	0,0009	0,0013	38362500	55725000	51262	19358
Levetiracetam NeuroPharma	250 mg	100 szt.	5 909 990 958 764	ryczałt	25,63	26,91	32,53	25,12	10,61	21,92	0,0009	0,0013	33775000	46175000	40720	19363
Levetiracetam NeuroPharma	250 mg	50 szt.	5 909 990 958 726	ryczałt	12,82	13,46	17,04	12,56	7,68	9,36	0,0007	0,0014	2387500	6225000	4661	3825
Normeg	750 mg	50 szt.	5 909 990 998 258	ryczałt	35,64	37,42	44,6	37,67	10,13	34,47	0,0009	0,0012	882712500	915375000	841757	246493
Normeg	500 mg	50 szt.	5 909 990 998 180	ryczałt	23,76	24,95	30,57	25,12	8,65	21,92	0,0009	0,0012	1365125000	1414725000	1241798	487791

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Normeg	250 mg	50 szt.	5 909 990 998 135	ryczałt	11,88	12,47	16,05	12,56	6,69	9,36	0,0007	0,0013	163850000	168562500	126534	89873
Normeg	1000 mg	50 szt.	5 909 990 998 302	ryczałt	45,62	47,9	56,56	50,23	9,89	46,67	0,0009	0,0011	2206150000	2398000000	2238674	569472
Polkepral	1000 mg	50 szt.	5 909 991 031 992	ryczałt	58,23	61,14	69,8	50,23	23,13	46,67	0,0009	0,0014	27300000	29450000	27489	13624
Polkepral	1000 mg	100 szt.	5 909 991 032 043	ryczałt	116,47	122,29	134,95	100,46	41,6	93,35	0,0009	0,0013	97500000	94800000	88496	39437
Polkepral	500 mg	100 szt.	5 909 991 031 640	ryczałt	58,23	61,14	69,8	50,23	23,13	46,67	0,0009	0,0014	45450000	43250000	40370	20007
Polkepral	500 mg	50 szt.	5 909 991 031 602	ryczałt	29,12	30,58	36,19	25,12	14,27	21,92	0,0009	0,0014	29250000	32200000	28233	18380
Polkepral	750 mg	50 szt.	5 909 991 031 886	ryczałt	43,14	45,3	52,48	37,67	18,01	34,47	0,0009	0,0014	15750000	15750000	14477	7564
Polkepral	250 mg	50 szt.	5 909 991 031 497	ryczałt	14,56	15,29	18,87	12,56	9,51	9,36	0,0007	0,0015	3925000	3187500	2387	2425
Trund	250 mg	50 tabl.	5 909 990 925 858	ryczałt	13,5	14,18	17,76	12,56	8,4	9,36	0,0007	0,0014	49737500	44400000	33264	29820
Trund	500 mg	50 tabl.	5 909 990 925 872	ryczałt	27	28,35	33,97	25,12	12,05	21,92	0,0009	0,0014	88100000	69450000	61038	33330
Trund	500 mg	100 tabl.	5 909 990 925 889	ryczałt	54	56,7	65,36	50,23	18,69	46,67	0,0009	0,0013	191500000	195000000	182443	72461
Trund	750 mg	50 tabl.	5 909 990 925 926	ryczałt	40,5	42,53	49,71	37,67	15,24	34,47	0,0009	0,0013	104775000	93487500	85934	37993
Trund	1000 mg	50 tabl.	5 909 990 925 940	ryczałt	54	56,7	65,36	50,23	18,69	46,67	0,0009	0,0013	94500000	117350000	109534	43809
Trund	1000 mg	100 tabl.	5 909 990 925 957	ryczałt	108	113,4	126,06	100,46	32,71	93,35	0,0009	0,0013	283000000	233500000	217972	76378
Vetira	250 mg	50 tabletek	5 909 990 935 956	ryczałt	15,12	15,88	19,46	12,56	10,1	9,36	0,0007	0,0016	393337500	373625000	280932	300637
Vetira	500 mg	50 tabletek	5 909 990 936 052	ryczałt	30,24	31,75	37,37	25,12	15,45	21,92	0,0009	0,0015	2378275000	2321075000	2039676	1429140
Vetira	750 mg	50 tabletek	5 909 990 936 151	ryczałt	45,36	47,63	54,81	37,67	20,34	34,47	0,0009	0,0015	1026225000	980287500	901609	530955

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
Vetira	1000 mg	50 tabletek	5 909 990 936 250	ryczałt	60,48	63,5	72,16	50,23	25,49	46,67	0,0009	0,0014	2895750000	2800600000	2616858	1424152
Cezarius	100 mg/ml	300 ml	5 909 990 928 149	ryczałt	59,4	62,37	73,03	72,23	4	69,03	0,0023	0,0024	500520000	499800000	1150607	66093
Keppra	100 mg / ml	300 ml (butel.)	5 909 990 006 755	ryczałt	91,76	96,35	107,01	72,23	37,98	69,03	0,0023	0,0036	304230000	293760000	677670	440866
Levetiracetam Accord	100 mg/ml	1 but.po 150 ml + strz.po 1 ml	5 909 991 374 518	ryczałt	29,16	30,62	37,74	36,12	4,82	32,92	0,0022	0,0025	4725000	2970000	6520	953
Levetiracetam Accord	100 mg/ml	1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	5 909 991 374 501	ryczałt	58,32	61,24	71,9	71,9	3,2	68,7	0,0023	0,0024	56070000	40740000	93296	4346
Levetiracetam Aurovitas	100 mg/ml	1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	5 909 991 361 372	ryczałt	58,16	61,07	71,73	71,73	3,2	68,53	0,0023	0,0024	16320000	14610000	33375	1558
Levetiracetam NeuroPharma	100 mg/ml	300 ml (but.)	5 909 990 958 672	ryczałt	56,16	58,97	69,63	69,63	3,2	66,43	0,0022	0,0023	13860000	25920000	59643	2765
Trund	100 mg/ml	300 ml	5 909 990 925 841	ryczałt	58,64	61,57	72,23	72,23	3,2	69,03	0,0023	0,0024	241770000	240030000	552571	25603
Vetira	100 mg/ml	150 ml	5 909 990 935 895	ryczałt	29,81	31,3	38,42	36,12	5,5	32,92	0,0022	0,0026	36810000	32715000	71838	12055
Vetira	100 mg/ml	300 ml	5 909 990 935 901	ryczałt	59,4	62,37	73,03	72,23	4	69,03	0,0023	0,0024	716070000	683790000	1574166	91279
EPITRIGINE 100mg	100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 334 766	ryczałt	18,36	19,28	24,81	24,81	3,2	21,61	0,0072	0,0083	1134000	1638000	11799	1747
EPITRIGINE 50mg	50 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 334 759	ryczałt	9,18	9,64	13,16	13,16	3,2	9,96	0,0066	0,0088	2097000	2374500	15767	5066
Lamilept	100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 038 480	ryczałt	19,25	20,21	25,74	25,74	3,2	22,54	0,0075	0,0086	387027000	377277000	2835069	401843
Lamilept	50 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 038 565	ryczałt	9,62	10,1	13,62	13,62	3,2	10,42	0,0069	0,0091	151546500	147744000	1026738	314688
Lamilept	25 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 038 701	ryczałt	4,81	5,05	7,07	6,81	3,46	3,61	0,0048	0,0094	42198750	39766500	191755	183086

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
LAMITRIN	100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 346 318	ryczałt	24,02	25,22	30,75	27,24	6,71	24,04	0,0080	0,0103	279537000	296850000	2379691	662680
LAMITRIN	100 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5 909 990 346 325	ryczałt	48,06	50,46	59	54,48	7,72	51,28	0,0085	0,0098	1306515000	1255182000	10730278	1611473
Lamotrix	100 mg	90 tabl.	5 909 990 961 092	ryczałt	61,02	64,07	74,63	74,63	3,2	71,43	0,0079	0,0083	635139000	631824000	5014666	224335
LAMOTRIX	25 mg	30 tabl.	5 909 991 006 419	ryczałt	5,27	5,53	7,55	6,81	3,94	3,61	0,0048	0,0101	52360500	51679500	249664	451635
LAMOTRIX	50 mg	30 tabl.	5 909 991 006 518	ryczałt	10,53	11,06	14,58	13,62	4,16	10,42	0,0069	0,0097	154491000	154591500	1075196	1005893
LAMOTRIX	100 mg	30 tabl.	5 909 991 006 617	ryczałt	21,06	22,11	27,64	27,24	3,6	24,04	0,0080	0,0092	170460000	174789000	1401501	453164
Symla	25 mg	30 tabl.	5 909 991 138 349	ryczałt	4,77	5,01	7,03	6,81	3,42	3,61	0,0048	0,0094	7113750	10755000	51791	48981
Symla (Plexxo 100)	100 mg	30 tabl.	5 909 990 972 616	ryczałt	19,13	20,09	25,62	25,62	3,2	22,42	0,0075	0,0085	133011000	104472000	780879	111251
Symla (Plexxo 25)	25 mg	30 tabl.	5 909 990 972 418	ryczałt	4,77	5,01	7,03	6,81	3,42	3,61	0,0048	0,0094	5043750	2448000	11793	11153
Symla (Plexxo 50)	50 mg	30 tabl.	5 909 990 972 517	ryczałt	9,56	10,04	13,56	13,56	3,2	10,36	0,0069	0,0090	34780500	26671500	184211	56880
LAMITRIN S	25 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 787 210	ryczałt	12,97	13,62	17,79	15,83	5,16	12,63	0,0168	0,0237	25672500	24843750	418487	170806
LAMITRIN S	100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 787 319	ryczałt	50,92	53,47	63,32	63,32	3,2	60,12	0,0200	0,0211	35493000	33693000	675320	35818
Phenytoinum WZF	100 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	5 909 990 093 519	ryczałt	10,8	11,34	15,11	15,11	3,2	11,91	0,0020	0,0025	214458000	218256000	440445	109117
Amizepin	200 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 990 043 910	ryczałt	10,79	11,33	14,31	10,34	7,17	7,14	0,0007	0,0014	1816640000	1767180000	1475781	1052736
Finlepsin	200 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 991 014 117	ryczałt	9,99	10,49	13,47	10,34	6,33	7,14	0,0007	0,0013	406510000	380670000	324164	199197

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
<b>Finlepsin 200 retard</b>	200 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 991 030 315	ryczałt	9,99	10,49	13,47	10,34	6,33	7,14	0,0007	0,0013	2420012000	2198532000	1884536	1138036
<b>Finlepsin 400 retard</b>	400 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 991 014 216	ryczałt	11,75	12,34	15,82	12,41	6,61	9,21	0,0008	0,0013	454572000	431244000	390455	177992
<b>Finlepsin 400 retard</b>	400 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 991 014 223	ryczałt	19,53	20,51	25,32	20,69	7,83	17,49	0,0009	0,0013	740720000	706180000	661746	232212
<b>Neurotop retard 300</b>	300 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 990 244 515	ryczałt	11,82	12,41	16,39	15,52	4,07	12,32	0,0008	0,0011	5973330000	5969670000	5444613	1077709
<b>Neurotop retard 600</b>	600 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5 909 990 244 614	ryczałt	23,63	24,81	31,03	31,03	3,2	27,83	0,0009	0,0010	5577600000	5612370000	5398770	405994
<b>Tegretol CR 200</b>	200 mg	50 tabl.	5 909 990 120 215	ryczałt	9,72	10,21	13,19	10,34	6,05	7,14	0,0007	0,0013	340750000	879110000	739335	618057
<b>Tegretol CR 400</b>	400 mg	30 tabl.	5 909 990 120 116	ryczałt	11,73	12,32	15,8	12,41	6,59	9,21	0,0008	0,0013	6811152000	6645648000	5668961	3295892
<b>Tegretol</b>	20 mg / ml	100 ml	5 909 990 341 917	ryczałt	6,48	6,8	9,21	8,22	4,19	5,02	0,0025	0,0046	13188000	12920000	37802	21690
<b>Tegretol</b>	20 mg / ml	250 ml	5 909 990 341 924	ryczałt	15,12	15,88	20,56	20,56	3,2	17,36	0,0035	0,0041	133065000	131675000	480382	61037
<b>Luminalum</b>	100 mg	10 szt.	5 909 990 260 614	ryczałt	4,27	4,48	6,27	6,27	3,2	3,07	0,0031	0,0063	17166000	16607000	52829	51424
<b>Luminalum UNIA</b>	100 mg	10 tabl.	5 909 990 812 615	ryczałt	4,32	4,54	6,33	6,27	3,26	3,07	0,0031	0,0063	74193700	76549700	245202	240120
<b>Convulex</b>	500 mg	100 kaps. (10 blist. po 10 szt.)	5 909 990 023 813	ryczałt	34,78	36,52	44,49	44,49	3,56	40,93	0,0008	0,0009	2742600000	2751650000	2369272	79135
<b>Convulex 150</b>	150 mg	100 kaps.	5 909 990 244 317	ryczałt	10,43	10,95	14,64	13,35	4,49	10,15	0,0007	0,0010	458535000	461400000	387022	179851
<b>Convulex 300</b>	300 mg	100 kaps.	5 909 990 244 416	ryczałt	20,94	21,99	27,78	26,69	4,29	23,49	0,0008	0,0009	1777440000	1791810000	1522734	136456
<b>Depakine Chrono 300</b>	200 mg + 87 mg	30 tabl. (blist.)	5 909 990 694 327	ryczałt	12,26	12,87	16,49	13,6	6,09	10,4	0,0012	0,0018	9665640000	9688707000	12721584	5027666

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
<b>Depakine Chrono 500</b>	333 mg + 145 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 694 426	ryczałt	16,79	17,63	22,66	22,66	3,2	19,46	0,0013	0,0015	28291561005	28837845000	40049028	3648118
<b>Depakine Chrono 500</b>	145+33 3 mg	30 szt.	5 909 991 229 610	ryczałt	15,88	16,67	21,71	21,71	3,2	18,51	0,0012	0,0014	1251465000	864045000	1153000	101011
<b>Depakine Chrono 500</b>	145+33 3 mg	30 szt.	5 909 991 210 328	ryczałt	15,61	16,39	21,42	21,42	3,2	18,22	0,0012	0,0014	267225000	79110000	103649	9373
<b>Depakine Chronosphere 100</b>	66,66 mg + 29,03 mg	30 sasz. po 303 mg	5 909 990 425 693	ryczałt	5,02	5,27	6,68	4,53	5,35	1,33	0,0004	0,0022	399000000	395568000	246147	635778
<b>Depakine Chronosphere 1000</b>	666,60 mg + 290,27 mg	30 sasz. po 3030 mg	5 909 990 425 754	ryczałt	42,23	44,34	52,13	45,32	10,01	42,12	0,0014	0,0017	1135020000	1135320000	1631851	341535
<b>Depakine Chronosphere 250</b>	166,76 mg + 72,61 mg	30 sasz. po 758 mg	5 909 990 425 709	ryczałt	12,56	13,19	16,33	11,33	8,2	8,13	0,0011	0,0022	1061467500	1057395000	1239793	1063598
<b>Depakine Chronosphere 500</b>	333,30 mg + 145,14 mg	30 sasz. po 1515 mg	5 909 990 425 730	ryczałt	21,11	22,17	27,2	22,66	7,74	19,46	0,0013	0,0018	1363740000	1346625000	1838451	603946
<b>Depakine Chronosphere 750</b>	500,06 mg + 217,75 mg	30 sasz. po 2273 mg	5 909 990 425 747	ryczałt	31,59	33,17	39,64	33,99	8,85	30,79	0,0014	0,0018	808402500	800910000	1127267	284088
<b>ValproLEK 300</b>	0,2 g + 0,087 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 619 658	ryczałt	9,4	9,87	13,49	13,49	3,2	10,29	0,0011	0,0015	318042000	321066000	441069	40106
<b>ValproLEK 500</b>	0,333 g + 0,145 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5 909 990 619 672	ryczałt	15,93	16,73	21,76	21,76	3,2	18,56	0,0012	0,0015	521835000	555390000	757730	48304
<b>Convulex</b>	50 mg / ml	100 ml	5 909 990 023 912	ryczałt	8,38	8,8	10,26	4,45	9,01	1,25	0,0003	0,0021	383600000	381335000	96726	692401
<b>Depakine</b>	288,2 mg / 5 ml	150 ml	5 909 990 307 418	ryczałt	12,84	13,48	15,87	7,69	11,38	4,49	0,0005	0,0018	569909736	574941708	300351	754596
<b>Absenor</b>	500 mg	100 tabl.	5 909 990 042 364	ryczałt	56,16	58,97	69,35	69,35	3,56	65,79	0,0013	0,0014	7191950000	7166550000	9791393	151410

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit fin.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 1.2021-12.2021 [mg]	Dane sprzedażowe 10.2020 r. – 09.2021 r		
														Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	Kwota odpłatności pacjenta
<b>Absenor</b>	300 mg	100 tabl.	5 909 990 042 371	ryczałt	32,4	34,02	41,81	41,81	3,2	38,61	0,0013	0,0014	3078450000	3059700000	4177000	89203
<b>Convival Chrono</b>	500 mg	50 szt.	5 909 990 930 166	ryczałt	25,49	26,76	33,67	33,67	3,2	30,47	0,0012	0,0013	530675000	81000000	105174	3949