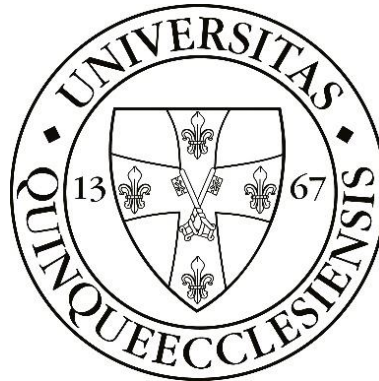


Invazív-EEG monitorozási eljárások rezektív epilepsziasebészeti beavatkozások tervezésében történő alkalmazásának költség-hasznossági elemzése gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek körében

Doktori (PhD) – értekezés



Írta:

Kovács Sándor

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika egyetemi tanár

Program- és témavezető: Prof. Dr. Botz Lajos egyetemi tanár

Társ-témavezető: Dr. Zemplényi Antal Tamás egyetemi docens

**Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Egészségügyi Technológiaértékelési és Farmakoökonomiai
Kutatóközpont**

Pécs, 2023.

Invazív-EEG monitorozási eljárások
rezektív epilepsziasebészeti
beavatkozások tervezésében történő
alkalmazásának költség-hasznossági
elemzése gyógyszerrezisztens epilepsziás
betegek körében

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	1
Ábrák jegyzéke	4
Táblázatok jegyzéke	6
Rövidítések jegyzéke.....	7
Absztrakt	9
1 Bevezetés.....	10
1.1 Az értekezés témaválasztásának háttere	10
2 Célkitűzés és az értekezés szerkezete.....	13
2.1 Célkitűzés	13
2.2 Az értekezés szerkezete	14
3 Elméleti háttér a dolgozatban alkalmazott módszerek értelmezéséhez.....	16
3.1 Az egészség-gazdaságtani elemzés keretrendszere	16
3.1.1 Az egészség-gazdaságtani elemzések típusai.....	17
3.1.2 A döntési fa és Markov modellek alkalmazása az egészségügyi döntéshozatalban és a költséghatékonysági elemzésekben	19
4 Az kutatás egészségügyi háttérének bemutatása	25
4.1 Az egészségügyi probléma és az új technológia érettségének bemutatása.....	25
4.1.1 Epilepszia definíciója és a rohamok klasszifikációja	25
4.1.2 A betegség epidemiológiája	26
4.1.3 Gyógyszerrezisztens epilepszia.....	26
4.1.4 MR-negatív és MR-pozitív epilepszia.....	27
4.1.5 MR-negatív gyógyszerrezisztens epilepszia	27
4.1.6 Mortalitás	27
4.2 Az epilepszia terápiás modalitásai.....	28
4.2.1 Gyógyszeres kezelés	28

4.2.2	Sebészeti kezelés	28
4.3	A klinikai gyakorlatba bevonható új eljárás leírása.....	29
4.3.1	Az Invazív EEG monitorozás jelenlegi státusza, a technológia érettsége.....	29
4.3.2	MR-negatív és MR-pozitív gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek invazív EEG monitorozása	29
4.4	Az invazív EEG beavatkozás helye a terápiás gyakorlatban	33
5	Módszerek	37
5.1	A modell koncepció kialakítása.....	37
5.1.1	Korábbi egészség-gazdaságtani elemzések áttekintése az alkalmazott modellek adaptálhatóságának értékeléséhez	37
5.1.2	Az új egészség-gazdaságtani modell kialakításának módszere.....	40
5.1.3	A beavatkozás diagnosztikai pontossága	45
5.1.4	A modell eredményeinek értelmezési keretrendszere	46
5.2	Az invazív EEG beavatkozás eredményessége, biztonságossága és az egészségi állapotokhoz kapcsolódó hasznosság értéke.....	48
5.3	A modellben használt adatok validációja saját metaanalízis segítségével	48
5.4	Erőforrás felhasználás és egységköltségek.....	49
5.5	Szenzitivitás vizsgálat.....	50
6	Eredmények.....	51
6.1	Eredményesség és komplikációk.....	51
6.1.1	Eredményesség (SEEG)	51
6.1.2	Eredményesség (SDG)	53
6.1.3	Eredményesség validációja saját metaanalízis alapján	53
6.1.4	Komplikációk (SEEG)	55
6.1.5	Komplikációk (SDG)	55

6.1.6	Hasznosság	55
6.2	Költségek	56
6.3	Inkrementális költséghatékonysági ráta (alapeset)	58
6.4	Érzékenységvizsgálatok.....	60
6.4.1	Determinisztikus érzékenységi vizsgálat	60
6.4.2	Probabilisztikus érzékenységi vizsgálat	62
6.4.3	Szélsőséges scenáriók.....	64
6.5	Aggregált költségvetési hatás	65
7	Diszkusszió.....	68
7.1	A modell alkalmazhatóságának limitációi.....	69
7.2	A beavatkozás bevezetésének társadalmi vetületei	72
7.3	Az új beavatkozás klinikai gyakorlatba történő bevezetésének alternatív megoldása	72
8	Új tudományos eredmények.....	75
9	Köszönetnyilvánítás	76
10	Irodalomjegyzék	77
11	Publikációs lista.....	88
11.1	A dolgozat alapjául szolgáló közlemények	88
11.1.1	Tudományos közlemények.....	88
11.1.2	Kongresszusi összefoglalók	88
11.2	Egyéb közlemények.....	88
11.2.1	Tudományos közlemények.....	88
12	Melléklet.....	90
12.1	A dolgozat alapjául szolgáló közlemények	90

ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra: A költséghatékonysági sík kvadránsainak bemutatása (saját szerkesztés Goodman 2014 alapján) 19
2. ábra: Egy döntési fa sematikus ábrázolása.(saját szerkesztésű ábra)..... 21
3. ábra: A Markov-modell különböző sematikus ábrázolásai: (A) egy Markov-modell átmeneti valószínűségi mátrixa; (B) állapotátmeneti diagram; és (C) rekurzív döntési fa struktúra. 23
4. ábra: Az SDG monitorozáshoz használt subdurális grid elektródok és elhelyezésük nyitott koponyaműtét esetén (Taplin et al., 2016, a kiadó engedélyével, licenz szám: 5334830884069)..... 31
5. ábra: A SEEG mély agyi elektródák beültetésének módszere. A: A műtét előtti MR-kép és az intraoperatív digitális angiogram fúziója. B: Példa a SEEG-elektroda beültetése során a digitális angiogrammal fuzionált élő fluoroszkópos képre. C: Élő fluoroszkópos kép fuzionálva a preoperatív MR-felvétellel a SEEG-elektrodák beültetése során. D: Intraoperatív posztimplantációs kép, amelyen a műtét előtti T1-súlyozott koronális térfogati kép az intraoperatív DynaCT-képekkel fuzionálva látható. E: Végleges implantációs kép (Gonzalez-Martinez et al., 2014, a kiadó engedélyével) 32
6. ábra: A National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Epilepsies : diagnosis and management című klinikai irányelv invazív EEG-re vonatkozó releváns része (saját fordítás). 35
7. ábra: A beavatkozás utáni első év modellezésére használt döntési fa modell. Az ábra a komparátor ág eseményeit is bemutatja. A fa elágazásaiban és az ágakon négyyszögökben tüntettük fel az adott ágra kerülés valószínűségeit 43
8. ábra: A Markov modellben alkalmazott egészségügyi állapotok buborék diagrammja gyógyszeres kezelés esetén; -iEEG: nem történt iEEG beavatkozás; +MM: Gyógyszeres kezelés (Medical Management) 44
9. ábra: A Markov modellben alkalmazott egészségügyi állapotok buborék diagrammja SEEG beavatkozás esetén; +iEEG: iEEG beavatkozás; -RES: Nem történt rezekciós

műtét; +TLR: Temporális lebenyi rezekciós műtét; +ETLR: Extra-temporális lebenyi rezekciós műtét;.....	44
10. ábra: A SEEG diagnosztikai eljárás folyamata és a megfelelő részfolyamatok költségei.	57
11. ábra: A SEEG beavatkozás költségeinek részfolyamatok szerinti megoszlása. A rezekciós műtét SEEG beavatkozás esetében külön egy harmadik műtét alatt történik meg, de szerves része a folyamatnak. A százalékos értékek a költségek megoszlását mutatja a rezekciós műtét költségei nélkül számított teljes költség százalékában	57
12. ábra: Az iEEG beavatkozás ICER értékeinek összefoglalása. A SEEG és SDG modell eredményei külön-külön összefoglalva.....	59
13. ábra: A SEEG beavatkozás Tornádó diagrammja.	61
14. ábra: A SEEG (A) és az SDG (B) beavatkozások probabilisztikus érzékenységi vizsgálatának eredményei. Az origón áthaladó vonal a 2017-2021 közötti költséghatékonysági küszöbérték/QALY-et mutatja. A SEEG (C) és az SDG (D) beavatkozás költséghatékonysági elfogadhatósági görbéje (cost-effectiveness acceptability curve=CEAC). Y-tengely: Az adott beavatkozás költséghatékony technológiaként való elfogadásának valószínűsége adott fizetési hajlandóság mellett küszöbérték; X-tengely: A döntéshozók költséghatékonysági küszöb értéke QALY-nként. Magyarországon a küszöbérték az egy főre jutó GDP háromszorosa volt 2017-2021 között (12,5 millió HUF 2020-ban).....	63
15. ábra: Extrém scenáriók SEEG beavatkozás ICER-re gyakorolt hatása.....	64

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1 táblázat: A gyógyszeres kezelés és az epilepszia sebészeti beavatkozás utáni rohammentes túlélés valószínűsége.....	52
2. táblázat: A SEEG beavatkozás hatékonysági mutatói	52
3. táblázat: A gyógyszerrezisztens epilepszia betegek gyógyszerelésére vonatkozó valóéletbeli adatainak eredménye (gyógyszerek száma (átlag, medián), gyógyszerköltség (HUF)).....	58
4. táblázat: A determinisztikus érzékenységi vizsgálatban legnagyobb hatást mutató paraméterek rövidítése és értelmezése, valamint az ICER változás abszolútértékei.....	62
5. táblázat: Az iEEG beavatkozás költségvetési hatása. Az értékek SEEG és SDG beavatkozásokra külön-külön kiszámítva, feltételezve, hogy csak az egyik beavatkozást alkalmazzák. A megadott átlag azonos számú SEEG és SDG beavatkozás esetén az előző két oszlop számtani közepe.....	66

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Rövidítések	Angol megnevezés	Magyar megnevezés
AED	antiepileptic drug	epilepszia kezelésében alkalmazott gyógyszerek
DS	disabling seizure (\leq Engel II class)	epilepsziás roham (\leq Engel II)
DSA	Deterministic sensitivity analysis	egyutas érzékenységi vizsgálat
EEG	electroencephalography	elektroencefalográfia
ECoG	electrocorticography	elektrokortikográfia
EZ	Epileptogenic zone	epileptogén zóna
FDG-PET	^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) - positron emission tomography (PET)	^{18}F -fluorodezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia
ETL	extratemporal lobe	extratemporális lebeny
ETLE	extratemporal lobe epilepsy	extratemporális lebeny epilepszia
ETLR	extratemporal lobe resection	extratemporális lebeny rezekció
GDP	gross domestic product	bruttó hazai termék
HRQoL	health-related quality of life	egészséggel kapcsolatos életminőség
HTA	health technology assessment	egészségügyi technológiaértékelés
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio	inkrementális költséghatékonysági ráta
IIEEG	invasive electroencephalography	invazív elektroencefalográfia
MM	medical management	gyógyszeres kezelés
MRI	magnetic resonance imaging	mágneses rezonancia képalkotás

NICE	National Institute for Health and Care Excellence	National Institute for Health and Care Excellence
PSA	Probabilistic sensitivity analysis	probabilisztikus érzékenységi vizsgálat
QALY	quality-adjusted life-year	minőséggel korrigált életév
QoL	quality of life	életminőség
SDG	subdural strip/grid electrode	subdurális strip/grid
SEEG	Stereo electroencephalography	sztereotaxiás elektroencefalográfia
SF	seizure free (=Engel I class)	rohammentes állapot (= Engel I)
SPECT	single photon emission computed tomography	single photon emission computed tomography
TL	temporal lobe	temporális lebeny
TLE	temporal lobe epilepsy	temporális lebeny epilepszia
TLR	temporal lobe resection	temporális lebeny rezekció
TP	transition probability	átmeneti valószínűség

ABSZTRAKT

Gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek számára a rohamindító zóna sebészeti úton történő eltávolítása a leghatékonyabb kezelési opció. Azon betegek számára, ahol a hagyományos képalkotó diagnosztikai eljárások nem mutatnak specifikus epileptogén léziót, invazív EEG monitorozás során az epilepsziás góc pontos helyzete meghatározhatóvá, következésképpen az epilepszia sebészeti beavatkozás elvégezhetővé válhat. Elemzésemben az invazív EEG monitorozás költséghatékonyságát vizsgáltuk a gyógyszeres kezeléssel, mint komparátorral szemben gyógyszerrezisztens fokális epilepszia betegek körében a finanszírozó szempontjából.

Az invazív EEG költséghatékonyságát (iEEG) az általunk fejlesztett döntési fa és prevalencia alapú folyamat Markov modell segítségével vizsgáltuk 30 éves időintervallumban.

A mélyelektrodákat alkalmazó SEEG beavatkozás inkrementális költsége 5 781 000 forint. Az invazív EEG monitorozás a magasabb költségek mellett 3,978 QALY nyereséget eredményez a gyógyszeres kezeléssel szemben. Így a beavatkozás inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER) értéke 1 453 000 forint.

A párhuzamosan lefuttatott SDG modellben, tisztán subdurális strip és grid elektródák alkalmazásával, a beavatkozás inkrementális költsége 3 375 000 forint, ami 3,253 QALY nyereséggel párosul. Így a beavatkozás ICER értéke 1 038 000forint.

Összegezve elmondhatjuk, hogy az iEEG beavatkozás inkrementális költséghatékonysági rátája (ICER) mind az érzékenységi vizsgálatok mind a vizsgált extrém scenáriók esetében jóval a költséghatékonysági küszöbérték alatt maradt, ami azt mutatja, hogy a beavatkozás magas bekerülési költségei mellett jelentős egészségnyereséget biztosíthat a megjelölt betegpopulációban.

Ezek alapján, a beavatkozás alkalmas az egészségügyi ellátórendszer hatékonyságának növelésére, mivel nagyobb erőforrás felhasználás mellett lényegesen nagyobb egészségnyereséget biztosít. Továbbá a beavatkozás tüneti kezelést kiváltó oki terápia, ami a betegség vagy a panaszok kiváltó okának megszüntetésére irányulnak, amit az epilepsziás góc (epileptogenic zone; EZ) lokalizációja biztosít, és nem csupán a panaszok, tünetek mérséklését célozza, mint ahogy a komparátorként alkalmazott gyógyszeres kezelés.

1 BEVEZETÉS

1.1 AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAVÁLASZTÁSÁNAK HÁTTERE

Az egészségügyi ellátásban az elmúlt 5 évtized technológiai fejlődése valódi áttörést hozott számos különböző területen. Az olyan technológiai területek, mint például a célzott rákterápia, a személyre szabott gyógyászat, a fejlett képalkotó diagnosztika, a nagy ízületek művi pótlása és cseréje, valamint a modern fájdalomcsillapítás csak a jéghegy csúcsa. Az egészségüghöz kapcsolódó technológiák elterjedése és a hozzájuk kapcsolódó egyre növekvő egészségügyi költségek egy új tudományosan megalapozott módszer, az egészségügyi technológiaértékelés felemelkedését katalizálták.

Az egészségügyi technológiaértékelés az egészségügyi alkalmazási területtel bíró technológiák hatásosságának, eredményességének, költséghatékonyságának és egyéb tulajdonságainak szisztematikus értékelése, ami a technológia közvetlen és szándékolt következményeivel, valamint közvetett és nem szándékolt hatásaival foglalkozik (Goodman, 2014) Az értékelés fő célja, hogy tájékoztassa az egészségpolitikai döntéshozókat egy új technológia jellemzőiről a jelenlegi standard ellátással összehasonlítva.

Az elmúlt 30 év során az egészségügyi ellátás folyamatosan növekvő költsége, valamint a magas színvonalú egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés megőrzésére, illetve javítására irányuló társadalmi elvárás ösztönözte az egészségügyi technológiáknak megfelelő elemzési keretrendszer kidolgozását és döntéselőkészítői szinten történő alkalmazását. Az új technológiák rendkívül sokféle módon és gyakran kritikus mértékben növelik az egészségügyi költségeket, és mivel még a leggazdagabb országok esetében is korlátozott az egészségügyi kiadásokra fordítható költségvetés, a HTA keretrendszer és annak alkalmazása jelentősen javította a forrásallokációs döntések általános minőségét az egészségügy területén (Angelis et al., 2018; Drummond et al., 2008)

Az egészségügyi technológiaértékelés az új gyógyszerek és költséges orvostechnikai eszközök esetében az árképzési és technológiabefogadási döntések, azaz az egészségügyi technológiák egészségbiztosítási finanszírozásba való befogadásának alapjává vált. Bár ugyanilyen fontos lenne a klinikai környezetben nyújtott orvosi beavatkozások

költséghatékonyságának értékelése is, a HTA-módszertan alkalmazása ezen a területen még mindig ritkán fordul elő.

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség (Elger and Schmidt, 2008), amit a becslések szerint világszerte 50 millió embernél diagnosztizálnak (WHO, 2017). Az epilepszia standardizált incidenciája Európában 24-82/100 000 lakos/év között mozog (Behr et al., 2016). Az epilepszia prevalenciája Európában országonként és a különböző életkorú populációkban eltérő, az általános populációban 3,3-7,8/1000 lakos és a gyermekgyógyászati vizsgálatokban 3,4-5,8/1000 lakos között változik (Behr et al., 2016).

Az epilepsziás roham első megjelenése után az azonnali epilepsziaellenes gyógyszeres (AED, antiepileptic drug,) kezelés nem szükséges, ezt általában két vagy több nem provokált roham után kezdik alkalmazni, és a betegek 63%-a megfelelő kezelés mellett rohammentes maradt (Kwan and Brodie, 2000). Annak ellenére, hogy az elmúlt 15 évben új AED-ek jelentek meg, az epilepsziás betegek körülbelül 30%-nál fordulnak elő ismétlődő rohamok, és sokan tapasztalnak nemkívánatos mellékhatásokat. Annak ellenére, hogy az epilepszia kizárólag AED-kel történő kezelésében még mindig vannak kielégítetlen egészségügyi szükségletek, és hogy az epilepszia műtét a rohamok jelentős csökkentését vagy teljes kontrollját biztosíthatja a refrakter epilepsziában szenvedő betegek számára (Kelly and Chung, 2011), az epilepszia sebészet továbbra is a leginkább kihasználatlan terápiás beavatkozási forma az epilepszia kezelésében (Engel, 2016).

Általánosságban, az érintett agyi régió sebészi rezekciója hosszú távú rohammentességet biztosít, azonban a beavatkozás előtt elengedhetetlen az átfogó műtét előtti kivizsgálás, amely gyakran funkcionális vagy metabolikus képalkotást és hosszú távú intrakraniális EEG-monitorozást is magában foglal (Lara E. Jeha et al., 2007; Lüders et al., 2006; Spencer and Huh, 2008).

Ha a noninvazív kivizsgálás nem vezetett eredményre, és a rutinszerű EEG monitorozás nem elegendő, akkor a rohamfókuszt közeléből származó EEG-jel rögzítésre van szükség, ami az agy felszínén vagy az agy állományában elhelyezett elektródák segítségével történhet.

Ez az eljárás jelentős erőforrást köt le az egészségügyi szolgáltató részéről és az alkalmazott elektródák költsége is magas, amit a hagyományos noninvazív kivizsgálás költségét megtérítő finanszírozásból nem lehet kigazdálkodni. Az invazív EEG monitorozás költségét

abban az esetben érdemes közfinanszírozás terhére megtéríteni, ha a betegek számára nyújtott előnyök arányban állnak annak költségeivel. Ennek vizsgálatára szolgál az egészségügyi technológiaértékelés. Magyarországon a gyógyszereken kívül nem jellemző más egészségügyi technológiák értékelése, így az összetett orvosi eljárás (előzetes diagnosztikai kivizsgálás és azt követő műtéti beavatkozás) értékelésének hiánya korlátozza, hogy hazánkban a megalapozott finanszírozási döntéshez tudományos bizonyíték erejű információ álljon rendelkezésre.

2 CÉLKITŰZÉS ÉS AZ ÉRTEKEZÉS SZERKEZETE

2.1 CÉLKITŰZÉS

Az értekezésemben arra a kérdésre kívánok választ adni, hogy érdemes-e ma Magyarországon az invazív EEG monitorozási technológiák alkalmazását finanszírozni epilepsziasebészeti beavatkozások tervezésében a gyógyszerrezisztens, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében? A dolgozat, ennek a kérdésnek megfelelően, egy finanszírozói döntést kíván támogatni azzal, hogy meghatározza, lehet-e egészségnyereség-többletet elérni az invazív EEG monitorozási beavatkozások alkalmazása révén, és amennyiben igen, ez milyen többletköltséggel jár a jelenleg sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés költségéhez képest, és mindezek alapján melyik kezelési alternatívát célszerű finanszírozni a magasabb társadalmi haszon elérése érdekében.

A kérdésfeltevésből kiindulva az invazív EEG monitorozási eljárás egészség-gazdaságtani elemzésére irányuló kutatásunk során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

Az invazív EEG monitorozási eljárások eredményessége és a lehetséges komplikációk felmérése:

- Az invazív EEG monitorozási beavatkozások és a jelenleg sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés eredményességének összevetése a beavatkozás eredményeként kialakuló rohammentes állapot valószínűségének vizsgálatával MRI-negatív, gyógyszer rezisztens epilepszia betegek körében.
- Az invazív EEG monitorozási beavatkozások és a jelenleg sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés komplikációs profiljának összevetése.

Az invazív EEG monitorozási eljárások valós önköltségének felmérése:

- Az invazív EEG monitorozási eljárások valós önköltségének meghatározása egészségügyi szolgáltatói adatok alapján,

Az invazív EEG monitorozási eljárások költséghasznosságának értékelése finanszírozói nézőpontból:

- A vizsgált invazív EEG monitorozási alternatívák és a sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés egészségnyereségének (QLAY) és költségének meghatározása.

- Az invazív EEG monitorozási eljárások inkrementális költséghatékonysági rátájának meghatározása a releváns komparátorral szembe.
- A bizonytalan paraméterek döntésre gyakorolt hatásának vizsgálata egyváltozós determinisztikus és többváltozós probablisztikus érzékenységvizsgálat segítségével.
- Az invazív EEG monitorozási eljárások aggregált költségvetési hatásának meghatározása.

A technológiértékelési keretrendszer változásainak összefoglalása és ennek hatása az invazív EEG monitorozási eljárások költséghatékonysági eredményére:

- A technológiaértékelési beadvány és jelen értekezés véglegesítése között a technológiaértékelési keretrendszer jelentős változáson ment át, elsősorban a költséghatékonysági küszöbértéket illetően, ezért ezen változások és azok költséghatékonysági eredményre gyakorolt hatásainak megjelenítése is célja az értekezésnek.

2.2 AZ ÉRTEKEZÉS SZERKEZETE

Mivel értekezésem fókuszában az invazív EEG monitorozás teljes egészség-gazdaságtani elemzésének bemutatása áll, ezért szerkezeti felépítése az erre a szakterületre jellemzően erősen támaszkodik az irodalmi adatok összefoglalására és szintetikus bemutatására. Bár munkánk részeként egy költség-hasznossági modellt is fejlesztettünk excelben, a modellalkotás technikai részleteit, mint például az excel modell programozására és az alkalmazott függvények bemutatására, jelen tanulmányban nem térünk ki részletesen.

A dolgozat keretében elsősorban a modell bemeneti változóinak kidolgozását mutatom be, illetve részletesen kitérünk a vizsgált egészségügyi probléma, a bevezetésre váró új technológia, annak a betegellátásban betöltött helye, az elemzési keretrendszer, az adaptált modell szerkezete, majd bemutatjuk a modellben alkalmazott klinikai és költség paraméterek meghatározására használt módszertant, a modell input paramétereinek körét és alkalmazott számértékeit.

Az irodalmi áttekintés és input paraméterek meghatározása után bemutatjuk az adaptált költség-hasznossági modelltől származó eredményeket és azok limitációit, valamint összefoglaljuk az új eljárás bevezetésének legfontosabb hatásait, és ajánlást teszünk egy

alternatív feltételes befogadási keretrendszerben történő átmeneti finanszírozásra, ami az egyedi méltányosság alapú finanszírozás alternatívája lehetne.

3 ELMÉLETI HÁTTÉR A DOLGOZATBAN ALKALMAZOTT MÓDSZEREK ÉRTELMEZÉSÉHEZ

3.1 AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉS KERETRENDSZERE

A szűkös egészségügyi erőforrások optimális felhasználása érdekében az új technológiák elterjedését és finanszírozásba történő befogadását a klinikai hatásosságukra, eredményességükre és költséghatékonyságukra vonatkozó bizonyítékokhoz kell kötni (Rosen and Gabbay, 1999). Az egészségügyben különböző egészségügyi szolgáltatások iránti különböző kereslet keletkezik, és így a különböző egészségügyi technológiák preferenciája is különbözik. Mivel azonban az erőforrások korlátozottak és a kínálat nem mindig felel meg a keresletnek, a kereslet növekedésével mindig új technológiák és eljárások alakulnak ki. Newhouse már 1992-ben kimutatta, hogy a technológiai fejlődés járul hozzá a legnagyobb mértékben az egészségügyi kiadások növekedéséhez (Newhouse, 1992). Ez azonban elkerülhetetlenné teszi a különböző egészségügyi technológiák közötti rangsorolást (Kristensen and Sigmund, 2007).

Az egészség-gazdaságtani elemzések segítenek meghatározni a legjobb erőforrás-elosztást az egészségügyi ágazatban. Az alternatívák közötti elengedhetetlen választás és ennek hatása az erőforrások elosztására az egészségügyi technológiaértékelés (HTA, health technology assessment) központi kérdése. A HTA legfontosabb kérdése tehát az, hogy az egészségügyben milyen technológiával, milyen egészségnyereséget állíthatunk elő, és ezt hogyan osszuk el a társadalomban? Ebben az értelemben az egészség-gazdaságtani elemzés szerepe a HTA-ban az, hogy előkészítse a különböző technológiák erőforrás-felhasználására vonatkozó szükséges információkat, és összehasonlítsa az általuk létrehozott egészségnyereségüket. A HTA elsődleges célja továbbá annak megállapítása, hogy a technológia társadalmi szempontból vonzó-e vagy sem (Kristensen and Sigmund, 2007).

Azt pedig, hogy egy adott technológia társadalmi szempontból mennyire vonzó, azt különböző országok különböző döntéstámogatási keretrendszerek kialakításával teszik láthatóvá. Az Európai országok nagy részénél, ezen döntéstámogatási keretrendszer alapját az egészség-gazdaságtani elemzésekhez kapcsolódó irányelvek határozzák meg. Adott országokban ezen irányelv részét képezi az úgynevezett költséghatékonysági küszöbérték

(cost-effectiveness threshold, CET), ami az egységnyi egészségnyereségre jutó elfogadható többletköltséget számszerűsíti. A küszöbérték nominális értéke országról országra változhat, valamint országonként is időszakosan felülvizsgálatra kerül, viszont elméleti és gyakorlati megfontolások alapján az értékének tükrözni kell az ország gazdasági teljesítőképességét, valamint azt a tágabb gazdasági környezetet, amiben az adott ország a technológiák befogadásáról szóló döntéseit meghozza. A dolgozat megírásának idejében Magyarországon a költséghatékonysági küszöbérték az egy főre eső GDP háromszorosában volt megállapítva, ami ~12,5mFt volt.

A HTA-hoz kapcsolódóan négyféle egészség-gazdaságtani elemzéstípust lehet alkalmazni. Ezek a módszerek hasonlóak abban az értelemben, hogy a vizsgált új technológia és annak komparátora (használatban lévő technológiához) esetén meghatározzák és mérik a különböző költség elemeket és egészségnyereséget. Azonban jelentős különbségek vannak abban, hogy ezek a módszerek hogyan értékelik az egészségnyereséget, és milyen következtetések vonhatók le belőlük. A következőkben Kristensen és Sigmund (2007) munkájának megfelelően röviden összefoglalom a 4 leggyakrabban alkalmazott egészség-gazdaságtani elemzési típus legfőbb jellemzőit.

3.1.1 AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉSEK TÍPUSAI

3.1.1.1 Költségminimalizációs elemzés (CMA, cost minimization analysis)

Ez a legegyszerűbb elemzéstípus, amely feltételezi, hogy a felmerülő egészségnyereség az összehasonlított technológiák esetében azonos. Ebben az esetben elegendő csak a különböző beavatkozások költségeiről információt gyűjteni és azt összehasonlítani. A CMA típust a legújabb szakirodalmi anyagok a költséghatékonysági elemzés speciális alcsoportjaként tárgyalják, amikor az egészségnyereség azonos.

3.1.1.2 Költséghatékonysági elemzés (CEA, cost effectiveness analysis)

Ebben az elemzési típusban, mind a költségeket, mind a technológiák alkalmazásából eredő egészségnyereséget hasonlítjuk össze. Ebben az esetben a egészségügyi következményeket azaz az eredményességet természetes egységekben (életé nyereség, Hgmm, ng) mérik és értékelik. A költséghatékonysági elemzés alapján levonható a következtetés, hogy az összehasonlított technológiák közül melyik a legköltséghatékonysabb ugyanazon nyereség

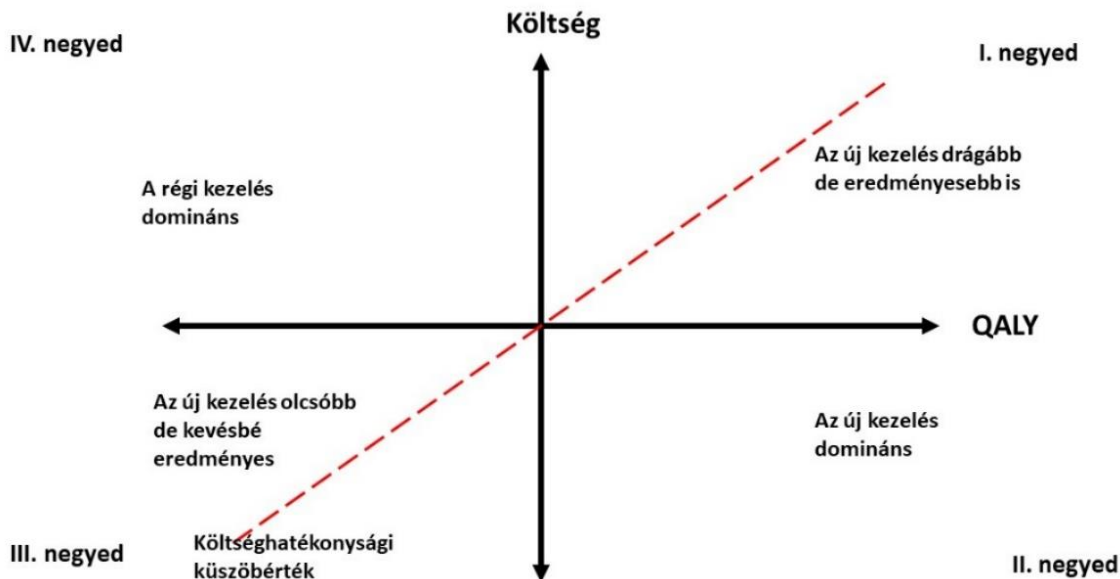
elérése érdekében. Következésképpen a CEA-ban az inkrementális költséghatékonysági arányszámot (ICER) határozzuk meg, amely egy egészségügyi beavatkozás költséghatékonyságának összegzésére szolgáló mérőszám. Az ICER a két lehetséges beavatkozás költségeinek különbsége, osztva a hatásuk különbségével, ami azt adja meg, hogy a természetes egységben mért egészségnyereség egy egységgel történő növelésének mennyi az inkrementális költsége. Az ICER a következőképpen becsülhető:

$$ICER = \frac{\Delta\text{költség}}{\Delta\text{Eredményesség}} = \frac{(C_2 - C_1)}{E_2 - E_1}$$

3.1.1.3 *Költség-hasznossági elemzés (CUA, cost utility analysis)*

Ez az elemzési típus abban az értelemben különbözik az előzőtől, hogy az egészségnyeréséget minőséggel korrigált életevek (QALY, quality adjusted life year) formájában méri és értékeli. A QALY az életévnyereség (halálozás) és a nyert életevek minőségének kombinációját jelenti egy kvázi standardizált formában. Ily módon lehetővé válik a beavatkozások eredményeinek összehasonlítása az egészségügyi ágazat különböző tevékenységei között, mivel ugyanazt a kimeneti mérőszámot (QALY) alkalmazhatjuk különböző szakmai területeken. A CUA-t a CEA speciális esetének is tekintjük, ahol az egészségnyereség mérőszáma a minőséggel korrigált életevek. Az új technológiák összehasonlítása a standard ellátással egy költség-QALY kétdimenziós költséghatékonysági síkban értelmezhető (**1. ábra**). A standard ellátás a grafikon közepén az origóban helyezkedik el, ehhez a pozícióhoz hasonlítjuk az új kezelést, aminek eltérő költsége és hatékonysága lehet. Ha az új beavatkozás a domináns kvadránsok valamelyikébe esik (II. vagy IV. negyed, akkor nincs szükség további elemzésre. Ezekben az esetekben az újbeavatkozás, alacsonyabb költségekkel és magasabb hatékonysággal jellemezhető (II. negyed) és domináns a régi beavatkozás felett, vagy magasabb költséggel és alacsonyabb hatékonysággal rendelkezik (IV. negyed), azaz a régi kezelés a domináns. A másik két kvadránsban további elemzésre van szükség, mérlegelve az új beavatkozás határköltségét és hatékonyságát a standardhoz képest (I. és III. negyed) (Goodman, 2014). A CUA esetében az ICER kiszámítása egy kicsit más, mivel a két lehetséges beavatkozás közötti költségkülönbséget el kell osztani a QALY különbségével.

$$ICER = \frac{\Delta\text{költség}}{\Delta\text{QALY}} = \frac{(C_2 - C_1)}{QALY_2 - QALY_1}$$



1. ábra: A költséghatékonysági sík kvadránsainak bemutatása (saját szerkesztés Goodman 2014 alapján)

3.1.1.4 Költség-haszon elemzés (CBA, cost benefit analysis)

A költség-haszon elemzésben a költségeket és az egészségnyereséget is pénzügyi ellenértékben mérik és értékelik, így az esetleges nettó nyereség közvetlenül kiszámítható. Ez lehetővé teszi, hogy átfogó képet kapjunk arról, hogy a technológia kívánatos-e gazdasági szempontból, hiszen az eredményeket különböző gazdasági ágazatok között is elvégezhetjük. A CBA ezen jellemzői alapján a következmények széles skálája vonható be, de mindenképpen pénzügyi értékre történő konverziót igényel, amiben a konverziós ráták azonos kimenetek esetén is jelentős eltérést mutathatnak.

A további félreértések elkerülése végett fontos megjegyezni, hogy egy adott technológia költséghatékonysága ezen négy elemzési típus mindegyikével értékelhető a limitációk figyelembevételével.

3.1.2 A DÖNTÉSI FA ÉS MARKOV MODELLEK ALKALMAZÁSA AZ EGÉSZSÉGÜGYI DÖNTÉSHOZATALBAN ÉS A KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI ELEMZÉSEKBE

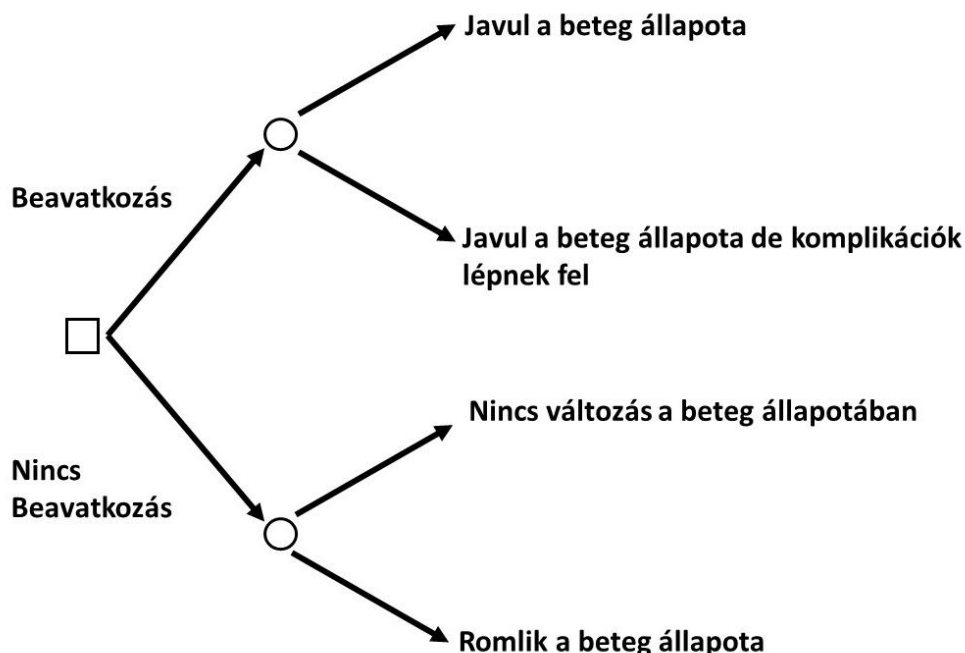
Az egészség-gazdaságtani elemzéseket és modelleket egyre gyakrabban használják az egészségpolitikai döntések megalapozására. Ebben a kontextusban a modellezés kifejezés általában olyan vizsgálatra utal, amelyek analitikus módszertant alkalmaznak az időben

bekövetkező események figyelembevételére (Barton et al., 2004). A korlátozott egészségügyi erőforrások figyelembevételével a költséghatékonysági elemzések arra irányulnak, hogy a források optimális elosztásával hogyan tudjuk az egészségnyereséget maximalizálni. (Sailer et al., 2015). Ezek az elemzések általában olyan matematikai modellezési megközelítéseket használnak, amelyek ma már általános gyakorlatnak számítanak az egészségügyi technológiák gazdasági értékelésében, és jól meghatározott keretrendszeret kínálnak a finanszírozásba történő befogadáshoz kapcsolódó döntések előkészítésében (Claxton et al., 2002).

Az első kérdés, amellyel az egészség-gazdaságtani értékeléshez használt modelltípus kiválasztásakor foglalkozni kell, az, hogy a modellben szereplő betegek függetleneknek tekinthetők-e, és hogy az egyének közötti interakciókat, mint például a fertőzés vagy a beavatkozások miatti személyes találkozásokat szeretnénk-e modellezni. A kölcsönhatások modellezése jelentős probléma az olyan módszereknél, mint a diszkrét esemény-szimuláció (DES, discret event simulation), ami egyéni szinten működik, és a rendszerdinamikai modellekben (SD, system dynamics) ami aggregált szinten képez predikciókat (Barton et al., 2004). Mivel azonban a gyakorlatban az egészségügyi ellátás gazdasági értékelésében használt modellek többsége nem igényli az egyének közötti kölcsönhatás szimulációját ezen modellezési eljárások bemutatásától eltekintünk, és inkább az interakciót nem tartalmazó modelltípusok a döntési fák és a Markov-modellek alkalmazást mutatom be részletesebben.

Döntési fa modellek

A döntési fa a legegyszerűbb és legismertebb struktúrával és vizuális megjelenítéssel rendelkező modellcsalád. Ezekben a modellekben vizuálisan megjelenik az összes lehetséges betegút-vonal a döntési fán, amely egy döntési csomóponttal kezdődik (négyzettel ábrázolva), majd az alternatív stratégiák az ezt követő valószínűségi-csomópontok szerint ábrázolódnak (körökkel ábrázolva), és az első csomóponton belépő hipotetikus populáció az ágak által jelzett utakon keresztül osztódik el a valószínűségi változóknak megfelelően (**2. ábra**). A döntési fa végén a kohorsz a döntési folyamat jellemzőinek megfelelően különböző lehetséges egészségügyi kimenetelek között oszlik meg (Barton et al., 2004; Sailer et al., 2015).



2. ábra: Egy döntési fa sematikus ábrázolása. (saját szerkesztésű ábra).

Általánosságban, ha a betegek függetlenek, az időkeret rövid, a betegek útjai nem keresztezik egymást, és ha a betegek mortalitása nem különbözik a különböző döntési ágak között, akkor a modellezéshez egy egyszerű döntési fa modell is elegendő. Elvileg minden olyan döntési probléma, amely megfelel a fenti feltételezéseknek, ábrázolható egy döntési fával, amelynek gyökerében egyetlen döntési csomópont van, amely aztán összekapcsolt valószínűségi fák halmazává válik (Barton et al., 2004). Ennek megfelelően a döntési fa modellek szinte végtelenül bővíthetők, azonban a gyakorlatban a valószínűségi fa kezelhető méretének és elfogadható rekurzivitásának is van határ, ami felett más modellezési alternatívát, például Markov modellt érdemes használni.

3.1.2.1 Markov modellek

A Markov-modelleket egyre gyakrabban használják egészség-gazdaságtani értékelésben. Fő előnyük az ismétlődő események egyszerű ábrázolása, ami rekurzív döntési fa modellekben nem megvalósítható, azonban ez a modellezési forma sem teszi lehetővé az egyének közötti interakciót (Barton et al., 2004) Egy Markov-modellben a klinikai helyzetet úgy képezzük le, hogy meghatározzuk, hogy a betegek milyen állapotokban lehetnek ("egészségi állapotok"),

hogyan mozoghatnak ("átmenetek"), és milyen valószínűséggel ("átmenet valószínűségei") ezen állapotok között (Sailer et al., 2015).

Az elemzés időhorizontját az alapul szolgáló orvosi kérdésnek megfelelő, egyenlő időintervallumokra osztjuk, amelyeket Markov-ciklusoknak nevezünk. Minden egyes ciklus során a beteg egyik állapotból a másikba léphet át. A Markov-folyamatok általánosan használt ábrázolása, az úgynevezett állapot-átmeneti diagram (state transition diagram), amelyben minden állapotot egy kör ábrázol. A két különböző állapotot összekötő nyilak jelzik a megengedett átmeneteket, azonban csak bizonyos átmenetek engedélyezettek. Egy állapotból önmagába vezető nyilak azt jelzik, hogy a beteg az egymást követő ciklusokban is maradhatnak az adott állapotban (Sonnenberg and Beck, 1993).

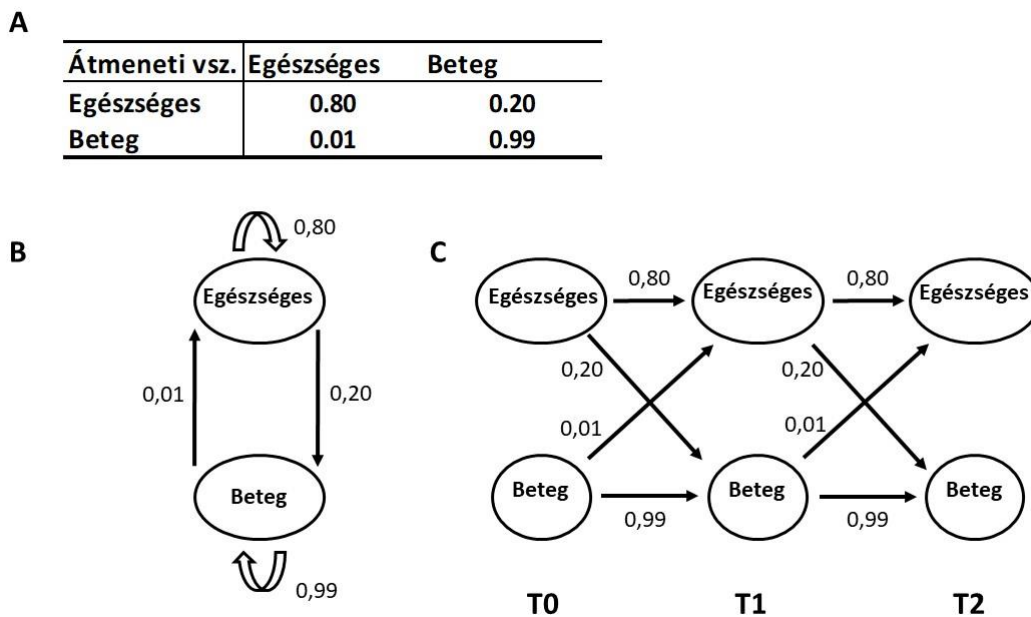
Minden egyes rendezett állapotpárhoz tartozik egy átmeneti valószínűség, amely annak a feltételes valószínűsége, hogy a beteg bármely időciklus végén a következő állapotban lesz, feltéve, hogy a beteg a ciklus kezdetén az előző állapotban volt. Bármely állapot esetében az adott állapotból való kilépés valószínűségeinek összegének egyenlőnek kell lennie eggyel. Fontos megjegyezni, hogy az átmenet valószínűsége csak attól az állapottól függ, amelyben a beteg a ciklus kezdetén van, ez az úgynevezett Markov-feltétel. E feltételezés szerint az átmenet valószínűsége nem függ sem attól, hogy a beteg mennyi időt töltött egy adott állapotban, sem pedig attól, hogy a beteg milyen előzményei voltak az adott állapotba való belépést megelőzően.

Technikailag a "Markov-lánc" kifejezést akkor használjuk, ha az átmenet valószínűségei minden ciklusban azonosak maradnak, azonban a gyakorlatban leginkább alkalmazott Markov-folyamat, lehetővé teszi, hogy a valószínűségek az idő előrehaladtával különböző átmeneti mátrixok alkalmazásával változhassanak (Barton et al., 2004; Brennan et al., 2006).

Bármely elemzett beavatkozás esetében az egyes állapotokban lévő betegek aránya szekvenciálisan kiszámítható minden egyes időciklusra a szimulált idő alatt. A költségek ezután az egyes ciklusokban az adott állapotban lévő betegek számának megfelelően az egységköltségek felhasználásával számíthatóak. A költségek és az átmenet valószínűségeinek megváltoztatásával különböző beavatkozásokat lehet tesztelni (Barton et al., 2004).

A Markov-modellek a döntési fánál tömörebb formában is megadhatók, ha a kimenetek ismétlődő halmaza értelmezhető az idő dimenzióban. A kohorsz-alapú Markov-modellben az

átmeneti valószínűségi mátrix egy egységnyi ciklusidőre vetített átmeneti valószínűséget tartalmaz, amit a kohorszban lévő egyének más állapotba való átmenetelének megadására használunk. A **3. ábra** egy példa átmenet valószínűségi mátrixot, az ehhez tartozó a lehetséges állapotváltozást grafikusán leíró állapotátmeneti diagramot és az ezzel azonos folyamatot leíró ismétlődő döntési fát mutat be.



3. ábra: A Markov-modell különböző sematikus ábrázolásai: (A) egy Markov-modell átmeneti valószínűségi mátrixa; (B) állapotátmeneti diagram; és (C) rekurzív döntési fa struktúra.

A Markov-modellek helyes megvalósításához az átmenet valószínűségi mátrixok (TPM, transition probability matrix) megbízható és robusztus becslése szükséges. A legegyszerűbb esetben az átmenet valószínűségeket egyszerű módon lehet becsülni nemparametrikus módszerekkel, amelyek az adatforrásban az egészségi állapotok közötti mozgások megfigyelt számlálásán alapulnak. Az átmenet valószínűségeit és a beavatkozási hatásokat azonban a döntési probléma szempontjából legrepresentatívabb adatforrásokból kell levezetni. Az átmenet valószínűségeinek különböző forrásokból történő származtatására szolgáló

módszerek részletes leírása és alkalmazása az irodalomban korábban bemutatásra került (Caro et al., 2012; Miller and Homan, 1994; Olariu et al., 2016; Siebert et al., 2012).

4 AZ KUTATÁS EGÉSZSÉGÜGYI HÁTTERÉNEK BEMUTATÁSA

4.1 AZ EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMA ÉS AZ ÚJ TECHNOLÓGIA ÉRETTSÉGÉNEK BEMUTATÁSA

4.1.1 EPILEPSZIA DEFINÍCIÓJA ÉS A ROHAMOK KLASSZIFIKÁCIÓJA

Az epilepszia az egyik leggyakrabban előforduló neurológiai betegség (Behr et al., 2016; Elger & Schmidt, 2008), olyan krónikus központi idegrendszeri kórállapot, aminek fő klinikai jellemzője az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lépnek fel és önmaguktól szűnnek meg. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák. Epilepszia betegségnek tartjuk, ha az epilepsziás rohamok felismerhető provokáló körülmény nélkül, ismétlődve lépnek fel. Az epilepszia diagnózisa egyetlen nem-provokált roham alapján is kimondható, ha nagy a valószínűsége a roham ismétlődésének (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelv, 2008).

Az epilepsziás roham megjelenési formáját az EZ anatómiai lokalizációja és patofiziológiai mechanizmusa határozza meg. Az epilepszia súlyosságát legfőképpen (de nem kizárólagosan) a rohamgyakoriság, és részben a rohamforma határozzák meg, amit a következő egyszerűsített besorolás szerint csoportosíthatunk (Magyar Epilepszia Liga, 2008).

- Parciális rohamok: az agykéreg valamely körülírt területének a kezdeti kóros aktivációja hozza létre
 - elemi (szimplex) parciális rohamok
 - összetett (komplex) parciális rohamok (utóbbi lényege a zavart tudatállapot).
- Generalizált rohamok: körülírt anatómiai góc nem igazolható
 - Absence
 - mioklonusos roham
 - klónusos roham
 - tónusos roham
 - tónusvesztéses roham

- tónusos-klónusos (grand mal) roham.
- Másodlagosan generalizált rohamok: a parciális rohamból a terjedés során generalizált forma fejlődik ki.

4.1.2 A BETEGSÉG EPIDEMIOLÓGIÁJA

Az epilepszia incidenciája 0.4-1.0‰, bimodális megjelenésű (Behr et al., 2016; Kotsopoulos et al., 2002). Csecsemő- és gyerekkorban a legnagyobb, ekkor eléri az 1 ‰-et, majd a serdülőkorig csökkenő tendenciával jellemezhető, amit a késői (> 60 év) csúcs követ. Mivel az epilepszia gyakran évtizedekig tart, ezért a kumulatív incidencia az életkor vége felé eléri a 3-5,0‰-ot. Az epilepszia pont prevalenciája a magyar populációban átlagosan 0,5-1,0% (Magyar Epilepszia Liga, 2008).

Az epilepszia a népesség 0,3-0,6‰-át érinti a fejlett ipari országokban, azaz feltételezhető, hogy Magyarországon 50-60 ezer epilepsziás beteg él (Péntek et al., 2013).

Magyarországon az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2010-ben 6,3 milliárd forintot költött az epilepsziás betegek kezelésére. Ezen kiadások meghatározó része, 67,3 %-a az Egészségbiztosítási Alap gyógyszer kiadásait érintette, és 151.357 beteg számára került sor epilepszia diagnózissal vények kiváltására (Oberfrank et al., 2013).

4.1.3 GYÓGYSZERREZISZTENS EPILEPSZIA

Epilepszia betegség esetén a beteget gyógyszeres kezelésben részesítik, melyet antiepileptikus kezelésnek neveznek. Azon betegek esetén, akiket a megfelelően beállított antiepileptikus kezelés ellenére sem (első, második, esetleg harmadik vonalbeli antiepileptikum maximális, a beteg által még tolerálható dózisú adása mellett sem) lehet rohammentessé tenni, gyógyszerrezisztens epilepszia betegség áll főt (French, 2007; Kwan et al., 2011, 2010). Ezen betegek esetében, annak ellenére, hogy nem biztosít teljes rohammentességet, folytatni kell a gyógyszeres terápiát, mivel a gyógyszer elhagyása esetén a beteg akár életveszélyes állapotba, status epilepticusba is kerülhet. A harmadik és további beállított antiepileptikum kezelés a betegek 3-4% esetén biztosít rohammentességet (Choi et al., 2011, 2008a). A gyógyszerrezisztens esetek aránya 23-30 % (Banerjee et al., 2009;

Marson et al., 2005; Mula and Cock, 2015; Remy and Beck, 2006a), ami Magyarországon legalább 7-18 ezer beteget jelent.

4.1.4 MR-NEGATÍV ÉS MR-POZITÍV EPILEPSZIA

Az epilepsziás betegek kivizsgálásában alapvető szerepet tölt be az epilepszia protokoll szerint elvégzett koponya MR vizsgálat, mely a rutin koponya MR-hez képest több szekvenciát és főleg a temporális lebenyt érintően vékonyabb szeletvastagságot tartalmaz (Barsi, 2011). A továbbiakban azokat a gyógyszerrezisztens epilepsziás betegeket, akiknek részletes koponya MR vizsgálata specifikus epileptogén léziót nem igazolt, MR-negatív eseteknek fogjuk nevezni. Azokat a betegeket, akiknek az epilepszia protokoll szerinti koponya MR vizsgálata az epilepszia betegséggel összefüggésbe hozható kóros eltérést (“specifikus epileptogén léziót”) igazol, MR-pozitív eseteknek hívjuk az alábbiakban.

4.1.5 MR-NEGATÍV GYÓGYSZERREZISZTENS EPILEPSZIA

A gyógyszerrezisztens eseteknek a 17-34 %-a MR-negatív (Alarcón et al., 2006; Chapman et al., 2005; Lara E Jeha et al., 2007; Lee et al., 2005; Lerner et al., 2009; Remy and Beck, 2006b) vagyis ezekben az esetekben epilepszia protokoll szerint elvégzett koponya MRI vizsgálat alapján specifikus epileptogén lézió nem igazolható. Magyarországon a fentiek alapján legalább 1500-6000 MR-negatív gyógyszerrezisztens epilepsziás beteg él.

4.1.6 MORTALITÁS

Rohammentes betegeknél a mortalitás lényegében megegyezik a normál populációéval. A nem-rohammentes betegek mortalitása magasabb, élettartama 5-10 évvel megrövidül és a betegek ~0,1- 0,5%-nál fordul elő a betegséghez közvetlenül kapcsolódó halál, aminek leggyakoribb okai a rohamokból eredő sérülésveszély, a status epilepticus és a hirtelen epilepsziás halál (Callaghan et al., 2014; Choi et al., 2016, 2008a; Emberi Erőforrások Minisztériuma and Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok), 2017; Magyar Epilepszia Liga, 2008).

4.2 AZ EPILEPSZIA TERÁPIÁS MODALITÁSAI

4.2.1 GYÓGYSZERES KEZELÉS

Az epilepszia betegség terápiája gyógyszeres, sebészi és egyéb elemekből áll. A kezelés alapvető célja a rohammentesség elérése és az életminőség javítása. Az epilepszia betegek 60-70%-a rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására (Kwan and Brodie, 2000). Azonban, körülhatárolhatóak olyan epilepszia szindrómák, amelyekben a műtéti terápia meghaladja a farmakoterápia eredményeit (Magyar Epilepszia Liga, 2008). A farmakorezisztencia relatív fogalom. Akkor tekinthető gyógyszerrezisztensnek a betegség, ha az epilepszia szindrómának megfelelő kezelése során kipróbálásra kerül legalább 2-4 elsővonalbeli antiepileptikum a maximális tolerálható dóziséig – monoterápiában vagy kombinációban – és nem eredményez hatásos rohamkontrollt (French, 2007; Kwan et al., 2011, 2010). A műtéti kezelés lehetőségére már az első két bázis szer kudarca után megfontolandó, ha műtétileg kezelhető epilepsziáról van szó (Magyar Epilepszia Liga, 2008).

4.2.2 SEBÉSZETI KEZELÉS

Általánosságban elmondható, hogy a hosszútávú rohammentességet az epilepsziás góc által érintett agyi terület rezekciója biztosítja (Lara E. Jeha et al., 2007; Lüders et al., 2006; Spencer and Huh, 2008). Az epilepszia sebészet speciális igényei miatt a teljes preoperatív kivizsgálást ajánlott multidiszciplináris epilepszia műtéti centrumokban végezni. Az epilepszia műtét előtti kivizsgálás célja az epilepsziás góc lokalizációjának pontos meghatározása, ami általánosságban rutin és videó-EEG, nagyfelbontású MRI, FDG-PET és ictalis SPECT diagnosztikai eljárásokkal, valamint ezek kombinációjával biztosítható (Cascino et al., 2017). Abban az esetben, ha nem-invazív eljárásokkal a lokalizáció nem eredményes (MR-negatív), a góc közeléből származó EEG felvétel szükséges, amit invazív EEG monitorozás során az agy közvetlen felszínére (subduralis strip and grid elektródok használatával) vagy az agyállományba (mélyelektródák) helyezett elektródákkal lehetséges (Shah and Mittal, 2014).

Az epilepsziás góc invazív EEG monitorozással történő kivizsgálása MR-pozitív csoport esetén is szükséges lehet, abban az esetben, ha (1) a vizsgálati eredmények diszkordánsak, vagy (2) ugyan kunkorodás a vizsgálati eredmény, de közvetlen elokvens área

(beszédközpont, mozgató központ, látóközpont) melletti specifikus epileptogén lézióval állunk szemben.

4.3 A KLINIKAI GYAKORLATBA BEVONHATÓ ÚJ ELJÁRÁS LEÍRÁSA

4.3.1 AZ INVAZÍV EEG MONITOROZÁS JELENLEGI STÁTUSZA, A TECHNOLÓGIA ÉRETTSÉGE

Az epilepsziás rohamok típusának, valamint az epilepszia diagnózis meghatározásának alapvető standard eszköze a hosszútávú videó-EEG monitorozás. Az elmúlt 30 évben a noninvazív skalp EEG vizsgálatok mellett hosszú távú invazív EEG monitorozási eljárások is megjelentek, amelyek extratemporális elhelyezkedésű és/vagy MR negatív epilepsziás gócok esetén is alkalmazhatók. Ennek legfőbb oka, hogy az epilepsziás góc sebészeti eljárás során történő eltávolítása hosszú távon jobb kimenetelt biztosít, mint a komparátorként alkalmazott gyógyszeres terápia (Téllez-Zenteno et al., 2010; Wiebe et al., 2001). Az EEG vizsgálat invazivitása a foramen ovalén keresztül behelyezett strip elektródáktól az epidurális, subdurális strip és grid elektródokon keresztül az agy mélyebb állományába behelyezett mély elektródáig terjed (Kobulashvili et al., 2016; Kwan and Leung, 2007; Nordli, 2006; Shah and Mittal, 2014). Az invazív EEG beavatkozás széles körű elterjedtsége és elfogadottsága miatt az érett technológiák közé sorolható. Ennek megfelelően a technológia jelenleg a piaci igényeket követve változatos fizikai megjelenési formákban elérhető, amit a rendelkezésre álló elektróda típusok és az implantációs módszerek (kézi, 3D keret, robot, robot és 3D navigáció vezérelt) sokszínűsége jól mutat.

Az invazív videó-EEG monitorozás az ellátási láncban új elemként jelenik meg. A korábban alkalmazott EEG, videó-EEG és képalkotó diagnosztikai eljárások összességének értékelése során az EZ meghatározásának sikertelensége esetén alkalmazható az epilepsziás góc pontos lokalizációjának meghatározására.

4.3.2 MR-NEGATÍV ÉS MR-POZITÍV GYÓGYSZERREZISZTENS EPILEPSZIÁS BETEGEK INVAZÍV EEG MONITOROZÁSA

Az MR-negatív és MR-pozitív gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek 2 lépcsős műtéti eljárás során, sztereotaxiás EEG vizsgálattal (SEEG) és/vagy subduralis elektródokkal készült elektrokortikográfiával (ECoG) kiegészített invazív EEG monitorozás (SDG) segítségével operálhatóvá válhatnak (Serletis et al., 2014; Taussig et al., 2014; Yang et al.,

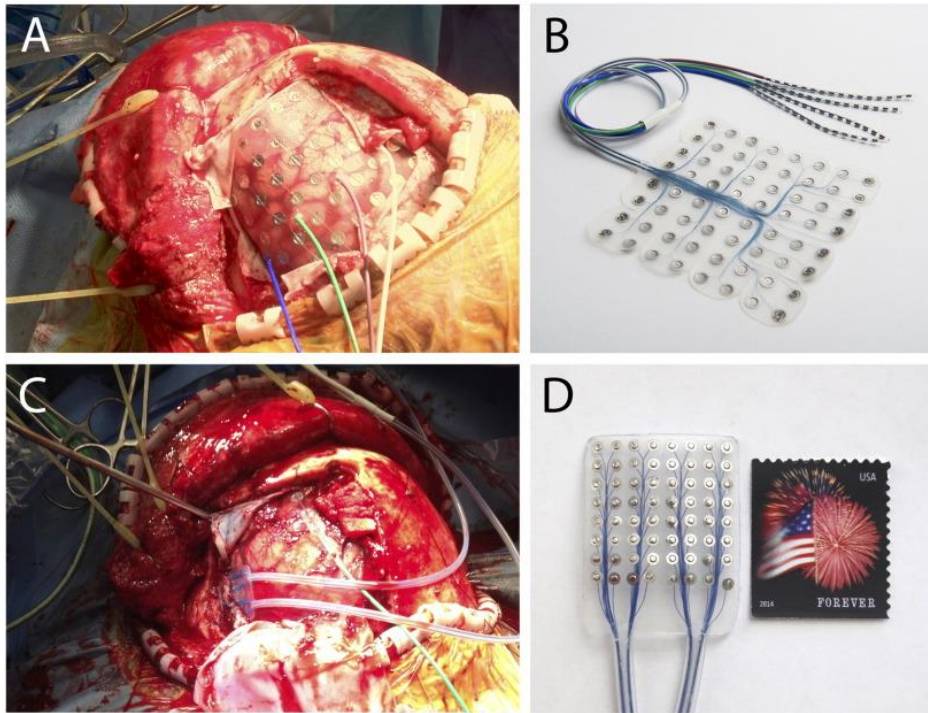
2017). Az SEEG és az SDG invazív, exploratív diagnosztikus eljárás, ami az elektroklínikai adatok (anamnézis és noninvazív videó-EEG monitor eredménye), valamint az epilepszia protokoll szerinti koponya MRI és FDG-PET vizsgálatok eredményei alapján indikálható.

Az első műtét során az intracranialis EEG monitorizálás céljából elektródák implantációja történik. Jelenleg erre a célra 3 fajta elektróda használható:

1. a foramen ovale elektróda (hazánkban jelenleg is alkalmazott eszköz)
 - amelyet az arcon keresztül implantálnak röntgen kontroll mellett a temporális lebeny parahippocampalis felszínére.
2. subduralis strip vagy grid elektródák (subdural strip/grid [SDG])
3. sztereotaxiás technikával behelyezett mélyelektródák (stereo-electroencephalographia [SEEG]).

4.3.2.1 SDG monitorozás

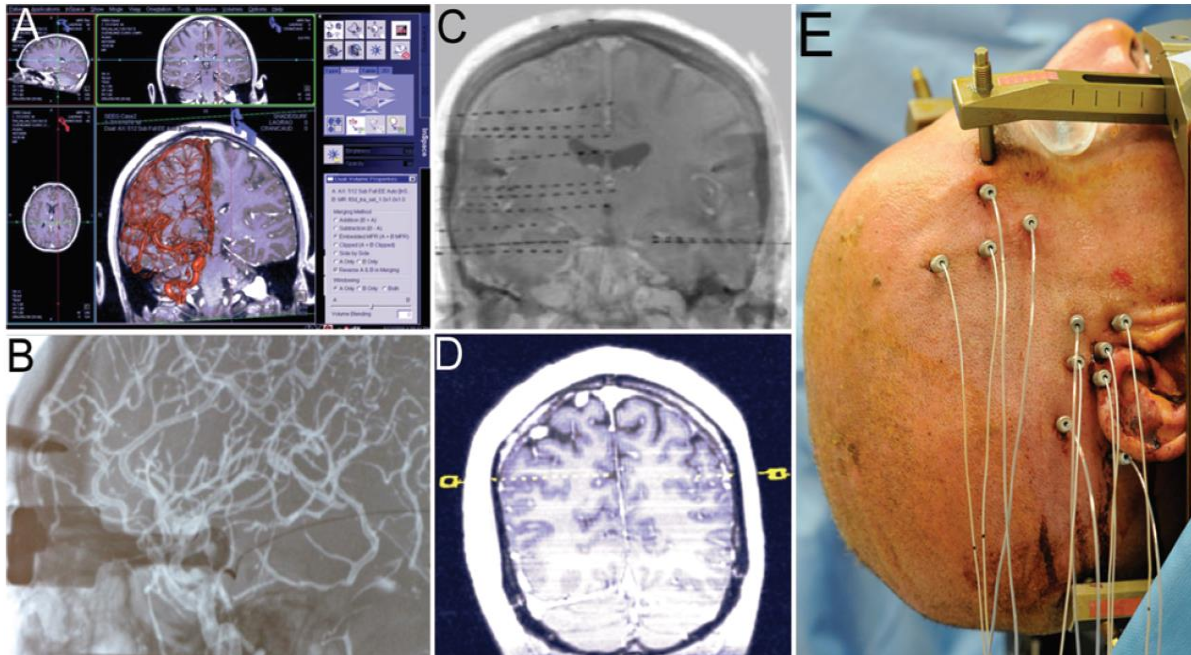
Az SDG során steril, egyszer használatos platina/irídium (Pt/I) felszíni elektródákat használunk nyílt koponyaműtét (craniotomia) során behelyezett subduralis stripek és/vagy grid(ek) segítségével (**4. ábra**). A subduralis strip vagy grid elektródák a corticalis convexitáson elhelyezkedő rohamindító zóna meghatározását, valamint megfelelő stimulációs paraméterezéssel precíz funkcionális kérgi térképezést tesznek lehetővé. Mindazonáltal, a mély corticalis struktúrák, a mesialis felszín, a temporobasalis felszín, a hippocampus, az amygdala, valamint a sulcusok mélye ezen technikával nem érhetőek el (Taussig és mtsai, 2015).



4. ábra: Az SDG monitorozáshoz használt subdurális grid elektródok és elhelyezésük nyitott koponyaműtét esetén (Taplin et al., 2016, a kiadó engedélyével, licenz szám: 5334830884069)

4.3.2.2 SEEG monitorozás

Sztereotaxiás technikával steril, egyszer használatos Pt/I mélyelektródák kerülnek behelyezésre a rohamindító zóna, a propagációs zóna, valamint a rezekciós szélék pontos meghatározása céljából. A SEEG zárt koponyatérben, a guiding screw-k (jelölőcsavarok) által meghatározott trajektóriákban, 0.8 mm-es átmérőjű, előre kialakított szűrőcsatornába behelyezett, MR-ezhető Pt/I mélyelektródák felhasználásával készül. Beavatkozásoként 7-23 darab, átlagosan 13 darab mélyelektróda kerül implantálásra (Gonzalez-Martinez és mtsai, 2014). A posztoperatív MRI képek segítségével pontos neuroanatómiai meghatározás történik elektródpozícióról elektródpozícióra, egyenként (5. ábra). Ezt követően egyedi montage készül, az adott betegre optimalizálva. Ezután 3-21 napos (átlagosan 11 napos) invazív videó-EEG monitorozást során meghatározásra kerül a rohamindító zóna pontos helye. Ez az eljárás kiegészíthető SDG (strip-ek vagy grid-ek) használatával, ha a mélyen, vagy nehezen elérhető feltételezett epileptogén zóna széle valószínűsíthetően eléri valamelyik elokvens áréát.



5. ábra: A SEEG mély agyi elektródák beültetésének módszere. A: A műtét előtti MR-kép és az intraoperatív digitális angiogram fúziója. B: Példa a SEEG-elektroda beültetése során a digitális angiogrammal fuzionált élő fluoroszkópos képre. C: Élő fluoroszkópos kép fuzionálva a preoperatív MR-felvétellel a SEEG-elektrodák beültetése során. D: Intraoperatív posztimplantációs kép, amelyen a műtét előtti T1-súlyozott koronális térfogati kép az intraoperatív DynaCT-képekkel fuzionálva látható. E: Végleges implantációs kép (Gonzalez-Martinez et al., 2014, a kiadó engedélyével)

4.3.2.3 Az implantációt követő video monitorozás

A klinikai gyakorlatban a monitorizálás során rögzített rohamok során észlelhető elektrofiziológiai rohamjelenség a roham klinikai kezdetekor, ellaposodott háttéren, a háttértevékenység karakterisztikájának teljes megváltoztatásával, 500 msec-nál hosszabb, 250 Hz fölötti frekvenciájú ún. magas frekvenciájú oszcilláció (HFO), mely aztán tüskézéssé lassul (Kerber és mtsai, 2014). Amennyiben a rohamok sztereotipen zajlanak és a különböző időpontban lezajlott rohamok hasonló lokalizációjú elektródpozícióknak megfelelően indulnak, akkor a rohamindító zóna pontosan meghatározható a rezektív epilepsziasebészeti eljárás (cortectomy) számára.

A helyi gyakorlatnak megfelelően, a video monitorozás részeként opcionális formában a megfelelően felkészített epileptológus a további pontosítás céljából minimális áramerősséget használó stimulációs eljárás során a rohamkezdetet két különböző napon kiváltva

bizonyíthatja a rohamindító zóna pontos helyét. Ebben az esetben a rohamkezdet kiváltása bizonyító, döntő erejű. Emellett, ha ún. elokvens kérgi terület (primer motoros kéreg, Broca régió, Wernicke régió, látókéreg) van a rezekciós szél mellett, akkor ezen területek funkcionális kérgi térképezése elvégzendő.

A második műtét során a monitoriozás befejeztével a felszíni- vagy mélyelektrodák eltávolításra kerülnek. Amennyiben a rohamindító zóna egyértelműen nem volt meghatározható az intracranialis EEG monitorizálás során, akkor rezektív epilepsziasebészeti beavatkozás (szelektív cortectomia) nem jön szóba.

SDG beavatkozás esetén a második műtéttel egybekötött, SEEG beavatkozás esetén jellemzően egy harmadik, önálló beavatkozás keretében elvégzett rezektív műtét (cortectomia) során a rohamindító zóna eltávolításra kerül.

4.4 AZ INVAZÍV EEG BEAVATKOZÁS HELYE A TERÁPIÁS GYAKORLATBAN

Az új eljárás terápiás gyakorlatba betöltött helyének, illetve szerepének meghatározásához az *International League Against Epilepsy (ILAE)* és az *American Epilepsy Society* által közösen kialakított ellátási protokoll rövid áttekintése szükséges. Mivel azonban az Emberi Erőforrások Minisztériuma által 2017.02.20-án kiadott „az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról” szóló szakmai irányelv is ezen ajánlásoknak megfelelő és azzal teljes összhangban lett kialakítva (Emberi Erőforrások Minisztériuma and Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok), 2017), jelen fejezetben az új eljárás magyarországi terápiás protokollban elfoglalt helyét szeretném bemutatni és az irányelvnek megfelelően meghatározni.

A szakmai irányelv pontosan megadja a betegség definícióját, a diagnózis felállításának pontos lépéseit, az alkalmazható laboratóriumi, noninvazív EEG vizsgálatok és egyéb diagnosztikai vizsgálatok szekvenciáját. A jelen fejezetben nem részletezett diagnosztikai algoritmusok alapján a beteg az ILAE által meghatározott megfelelő szindróma kategóriába kerül besorolásra.

A diagnózist követően az epilepszia betegség terápiája következik, ami gyógyszeres, sebészi és egyéb elemekből állhat. A kezelés alapvető célja a rohammentesség elérése és az életminőség javítása.

Az epilepszia betegség fő terápiás módszere a gyógyszeres kezelés. Általánosságban elmondható, hogy a kezelés célja a tartós és teljes rohammentesség biztosítása. A farmakorezisztencia relatív fogalom. Akkor tekintjük gyógyszerrezisztensnek a beteget, ha az epilepszia szindrómának megfelelő kezelés során kipróbálásra kerül legalább 2–4 elsővonalbeli antiepileptikum (monoterápiában vagy kombinációban, megfelelő adagban) és ez nem eredményez hatásos rohamkontrollt.

A műtéti kezelés lehetőségére már az első két bázis szer kudarca után megfontolandó, különösen, ha műtétileg kezelhető epilepsziáról van szó. A műtéti kezelés előkészítése az Epilepszia Centrumok feladata. Az epilepszia-sebészeti kivizsgálás alapvető tárgyi feltételei: a rutin epileptológiai vizsgálatok eszköztárán felül a nagyfelbontású, a feltételezett fókuszra centrált MRI, a 24 órás folyamatos videó-EEG monitorozás és a neuropszichológiai vizsgálat.

Bonyolultabb esetekben a műtét előtti kivizsgálás kiterjedhet a legszélesebb körű képalkotó (fMRI, PET-CT, PET-MR, iktális és interiktális SPECT kombinációja, MR-volumetria, T2-relaxációidő mérés, MR-spektroszkópia) és elektrofiziológiai (intracranialis, illetve subduralis és foramen ovale elektródákkal történő invazív) módszerek alkalmazására. Az invazív EEG monitor invazív természeténél fogva az epileptogén fókusz lokalizációjának utolsó lehetséges preoperatív formája.

A magyar irányelvvel megegyezően, a NICE által kiadott az Epilepszia diagnosztizálásáról és kezeléséről szóló klinikai irányelv, gyógyszerrezisztens epilepszia betegek esetén előírja (6. ábra), hogy referálás formájában, a betegnek hozzáférést kell biztosítani olyan idegsebészeti és multidiszciplináris csoporthoz, ahol speciális epilepsziasebészeti és invazív EEG tapasztalat áll rendelkezésre (National Institute for Health and Care Excellence, 2018).

1.10 Beutalási irányelvek komplex vagy refrakter epilepszia esetén

- 1.10.1: Minden epilepsziás gyermek, fiatal és felnőtt számára biztosítani kell, hogy hozzáférése legyen szakorvoson keresztül egy tercier egészségügyi ellátáshoz, ha a körülmények ezt megkívánják. [2004]
- 1.10.2: Ha a rohamok nem kontrollálhatók és/vagy diagnosztikai bizonytalanság áll fenn, vagy a kezelés sikertelensége esetén a gyermekeket, fiatalokat és felnőtteket be kell utalni egy tercier egészségügyi ellátóhoz. A beutalás az alábbi kritériumok közül egy vagy több fennállása esetén mindenképpen megfontolandó:
 - az epilepsziát 2 éven belül gyógyszeres kezeléssel nem sikerült kontrollálni
 - a kezelés két gyógyszeres kezelés után is sikertelen
 - a gyermek 2 év alatti
 - a gyermek, fiatal vagy felnőtt elfogadhatatlan mellékhatásokat tapasztal, vagy ezek veszélye fennáll a gyógyszeres kezelés miatt
 - unilaterális strukturális lézió esetén
 - pszichológiai és/vagy pszichiátriai társbetegség áll fenn
 - diagnosztikai kétségek merülnek fel a rohamok és/vagy a rohamszindróma jellegét illetően
- 1.10.9: A beteget ellátó multidiszciplináris csapat idegsebészének rendelkeznie kell gyakorlattal vagy szakorvosi végzettséggel epilepszia-sebészeti területen, és hozzáféréssel kell rendelkeznie invazív EEG-felvételi lehetőségekhez. [2004]

6. ábra: A National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Epilepsies : diagnosis and management című klinikai irányelv invazív EEG-re vonatkozó releváns része (saját fordítás).

Az előző irányelvektől eltérően a Franciaországban kialakított konszenzusos irányelv (Isnard et al., 2018) tudományos igényességgel a technológia és a technika részletes leírásával adja meg az SEEG beavatkozás módszertani leírását, és a beavatkozáshoz kapcsolódó ajánlásokat. A publikáció megadja a SEEG beavatkozás indikációit és limitációit, a műtéti tervezésben betöltött szerepét, a műtéti eljárást, az elektrofiziológiai elemzés folyamatát és az EEG felvételek interpretációjának lehetséges formáit.

A publikációban pontosan kijelölésre kerül a SEEG beavatkozás alkalmazásának helye a terápiás gyakorlatban, ami egybevág az előző két irányelv ajánlásával. Ennek megfelelően a SEEG beavatkozás minden beteg esetén egyedi tervezési eljárás eredményeként végezhető el. A nem invazív képalkotó és diagnosztikai eljárások időben megelőzik az invazív videó-EEG monitorozást és hozzájárulnak a SEEG beavatkozáshoz szükséges munkahipotézis felállításához. Az invazív EEG monitorozáshoz szükséges implantációs műtét csak ezen

munkahipotézis meghatározása után végezhető el és az ebben megfogalmazott kérdésekre adhat adekvát választ.

5 MÓDSZEREK

5.1 A MODELL KONCEPCIÓ KIALAKÍTÁSA

5.1.1 KORÁBBI EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉSEK ÁTTEKINTÉSE AZ ALKALMAZOTT MODELLEK ADAPTÁLHATÓSÁGÁNAK ÉRTÉKELÉSÉHEZ

A cost-effectiveness analysis registry¹ (CEAR) keresőmotorját használva az „invasive EEG”, vagy „SEEG” vagy „stereotaxic electroencephalography” vagy „subdural strip”, vagy „subdural grid” kereső kifejezések 0 találatot eredményeztek. A „drug-resistant epilepsy” kereső kifejezés az alábbi 3 találatot eredményezte, amiből egy sem volt releváns invazív EEG monitorozást vizsgáló publikáció.

- Helters, S. L., Duh, M. S., Guérin, A., Sarda, S. P., Samuelson, T. M., Bunker, M. T., ... Faught, E. (2012). Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(5), 449–458. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.01.001>
- Fallah, A., Weil, A. G., Wang, S., Lewis, E., Baca, C. B., & Mathern, G. W. (2016). Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy and Behavior*, 63, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.034>
- Kitwitee, P., Unnwongse, K., Srikiyvilakul, T., Yadee, T., & Limwattananon, C. (2017). Cost-Utility of Video-Electroencephalography Monitoring Followed by Surgery in Adults with Drug-Resistant Focal Epilepsy in Thailand. *World Neurosurgery*, 98, 750–760.e3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.041>

A Scopus adatbázisban a következő keresési algoritmus segítségével (TITLE-ABS-KEY ("invasive EEG") OR TITLE-ABS-KEY ("stereotaxic electroencephalography") OR TITLE-ABS-KEY ("stereotaxic electroencephalography") OR TITLE-ABS-KEY ("subdural strip") OR TITLE-ABS-KEY ("subdural grid") OR TITLE-ABS-KEY (seeg) AND TITLE-ABS-KEY ("cost-effectiveness")), ami az invazív EEG beavatkozások lehető legszélesebb körét próbálta megfogni, az alábbi 9 közleményt azonosítottunk, amiből egy darab francia nyelvű közlemény volt, 2 publikáció pedig csak absztrakt formájában elérhető.

¹ <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx>

Angol nyelvű közlemények

- Hinde, S., Soares, M., Burch, J., Marson, A., Woolacott, N., & Palmer, S. (2014). The added clinical and economic value of diagnostic testing for epilepsy surgery. *Epilepsy Research*, 108(4), 775–781. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.002>
- Bennani, A., Wisniewski, S., Beretz, L., & Chassagnon, S. (2010). Surgical treatment of drug-resistant epilepsy, University Hospital of Strasbourg. *Pharmacie Hospitalier*, 45(2). <https://doi.org/10.1016/j.phhp.2010.05.004>
- Romstöck, J., Fahlbusch, R., Ganslandt, O., Nimsky, C., & Strauss, C. (2002). Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: Feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72(2), 221–229. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.2.221>
- Dash, G. K., Radhakrishnan, A., Kesavadas, C., Abraham, M., Sarma, P. S., & Radhakrishnan, K. (2012). An audit of the presurgical evaluation and patient selection for extratemporal resective epilepsy surgery in a resource-poor country. *Seizure*, 21(5), 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.005>
- Carter, D. A., Lassiter, A. T., & Brown, J. A. (1998). Cost-efficient localization of seizures of mesiotemporal onset with foramen-ovale electrodes. *Neurological Research*, 20(2), 153–160. <https://doi.org/10.1080/01616412.1998.11740499>
- Ryvlin, P., & Rheims, S. (2008). Epilepsy surgery: Eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(1), 91–103.

Francia nyelvű közlemény

- Bennani, A., Wisniewski, S., Beretz, L., & Chassagnon, S. (2010). Le traitement chirurgical de l'épilepsie pharmaco-résistante. *Pharmacie Hospitalier*, 45(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.phhp.2010.01.006>

Csak absztrakt elérhető

- Jayakar, P. (1999). Invasive EEG monitoring in children: When, where, and what? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16(5), 408–418. <https://doi.org/10.1097/00004691-199909000-00002>
- Jayabal, V., Pillai, A., Sinha, S., Mariyappa, N., Satishchandra, P., Gopinath, S., & Radhakrishnan, K. (2017). Role of magnetoencephalography and stereo-electroencephalography in the presurgical evaluation in patients with drug-resistant epilepsy. *Neurology India*, 65(7), S34–S44. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.201680>

Az azonosított 9 publikáció teljes szövegének és referencia gyűjteményének áttekintés után egy releváns cikket találtunk (Hinde et al., 2014), amely cikk referencia keresése alapján egy további cikket azonosítottunk:

- Burch, J., Hinde, S., Palmer, S., Beyer, F., Minton, J., Marson, A., ... Soares, M. (2012). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure

focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: A systematic review and decision-analytical model. Health Technology Assessment, 16(34), 1–163.
<https://doi.org/10.3310/hta16340>

Keresésünket az NHS Economic Evaluations Database² adatbázisában megismételtük az „epilepsy” és „EEG” keresőszavakat alkalmazva. A keresés 37 rekordot eredményezett, amiből 1 darab releváns publikációt azonosítottunk, ami megegyezett a korábban már leírt publikációval.

- Burch, J., Hinde, S., Palmer, S., Beyer, F., Minton, J., Marson, A., ... Soares, M. (2012). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: A systematic review and decision-analytical model. Health Technology Assessment, 16(34), 1–163.
<https://doi.org/10.3310/hta16340>

A két azonosított publikáció, a szerzők azonossága alapján hasonló megközelítést alkalmaz, és az epileptogén fókusz azonosításához használt lokalizációs stratégiák költséghatékonyságát elemzik. A két publikáció módszertanában, modellezési módszereiben és eredményeiben szinte azonosnak tekinthető. Ennek megfelelően az invazív EEG lokalizációs eljárás költséghatékonysági elemzése mindkét publikációban a FDG-PET és FDG-PET+ iEEG stratégia részeként került meghatározásra. Ebben a stratégiában az invazív EEG monitorozás abban az esetben kerül elvégzésre, ha a korábbi FDG-PET diagnosztikával a lokalizáció nem volt eredményes.

Burch és munkatársai (Burch et al., 2012), az NIHR HTA program keretében elemezték a epileptogén fókusz lokalizációjára irányuló beavatkozások költséghatékonyságát. Elemzésük alapján az FDG-PET stratégia iEEG beavatkozással kiegészítve az esetek 3201 GBP Inkrementális Költséghatékonysági Ráta mellett az esetek 83% vagy 84%-ban költséghatékonynak bizonyult 20000 és 30000 GBP határérték esetén.

Hind és munkatársai (2014) elemzésükben a lokalizációt követő epilepsziasebészeti beavatkozás hosszútávú előnyeit is figyelembe véve, 3227 GBP Inkrementális Költséghatékonysági Ráta mellett az esetek 83% vagy 84%-ban költséghatékonynak

² Információk az NHS Economic Evaluations Database tartalmával kapcsolatban
<http://vortal.htai.org/index.php?q=node/238>

Az adatbázis a <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> honlapon érhető el.

bizonyult 20000 és 30000 GBP határérték esetén. A képet árnyalja, hogy a sebészeti beavatkozás hosszútávú előnyei nélkül ez az arány 27 és 39%-ra csökken a megfelelő 20000 és 30000 GBP határérték mellett.

Az általunk vizsgált kérdéssel kapcsolatban, ami az invazív EEG beavatkozás, mint önálló lokalizációs modalitás az epilepsziasebészeti tervezési folyamatban, költséghatékonysági elemzés még nem készült.

5.1.2 AZ ÚJ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI MODELL KIALAKÍTÁSÁNAK MÓDSZERE

Modellünk koncepciója a Burch et al., 2012 által fejlesztett és publikált döntéstámogatási és költséghatékonysági elemzés adaptált változata. Modellünkben a sztereotaxiás EEG monitorozás költséghatékonyságának meghatározására fektettük a hangsúlyt, és a betegség összetettségének megfelelően a monitorozás eredményét részletesebben leíró modellt fejlesztettünk, amit 2020-ban nemzetközi folyóiratban publikáltunk (Kovács et al., 2021).

Az irodalomban megtalálható adatok minőségüket és felhasználhatóságukat tekintve jelentős eltérést mutattak, így a modellünkben történő felhasználhatóság érdekében az adatokat csak a szakértőkkel történt egyeztetés és validálás után alkalmaztuk. Ennek megfelelően a modell eredményei a később részletezett megszorításokkal vehetők figyelembe.

Az elemzés alapját képező modellünkben az iEEG eljárás esetén azzal a feltételezéssel élünk, hogy a beavatkozás során csak egy típusú elektróda kerül beültetésre (mélyelektródák), amit az iEEG modellben mutatunk be. Ezt a modellt egészítettük ki egy az SDG adatokat integráló második modellel, ami szerkezetében azonos az iEEG modellel, de bemeneti értékeiben a subdurális elektródákkal elérhető eredményességi adatokat tartalmazza, és a subdurális elektródák behelyezésével járó magasabb komplikációs rátákkal számol.

A modell elektróda típus szerinti megkülönböztetése jól egybevágh az irodalmi forrásokban is alkalmazott gyakorlattal, a mély- és subdurális elektródokkal elért eredményességi és biztonságossági adatok elkülönített közlésével.

A valós gyakorlatban előforduló helyzetre vonatkozóan, melynek során agyi mélyelektród és subdurális elektród együttes beültetése is megtörténhet, a lehetséges variációk nagy száma miatt, nem áll rendelkezésre elegendő irodalmi adat. Jelen elemzésben abból a feltételezésből indultunk ki, hogy a kombinációban alkalmazott eljárás költséghatékonysága számottevően

nem tér el az SDG vagy SEEG eljárások esetén külön-külön megadott értékektől. A kombinációt azért alkalmazzák, hogy az eredményességet tovább javítsák, miközben a beavatkozás költsége nem magasabb, mint a drágább beavatkozás költsége.

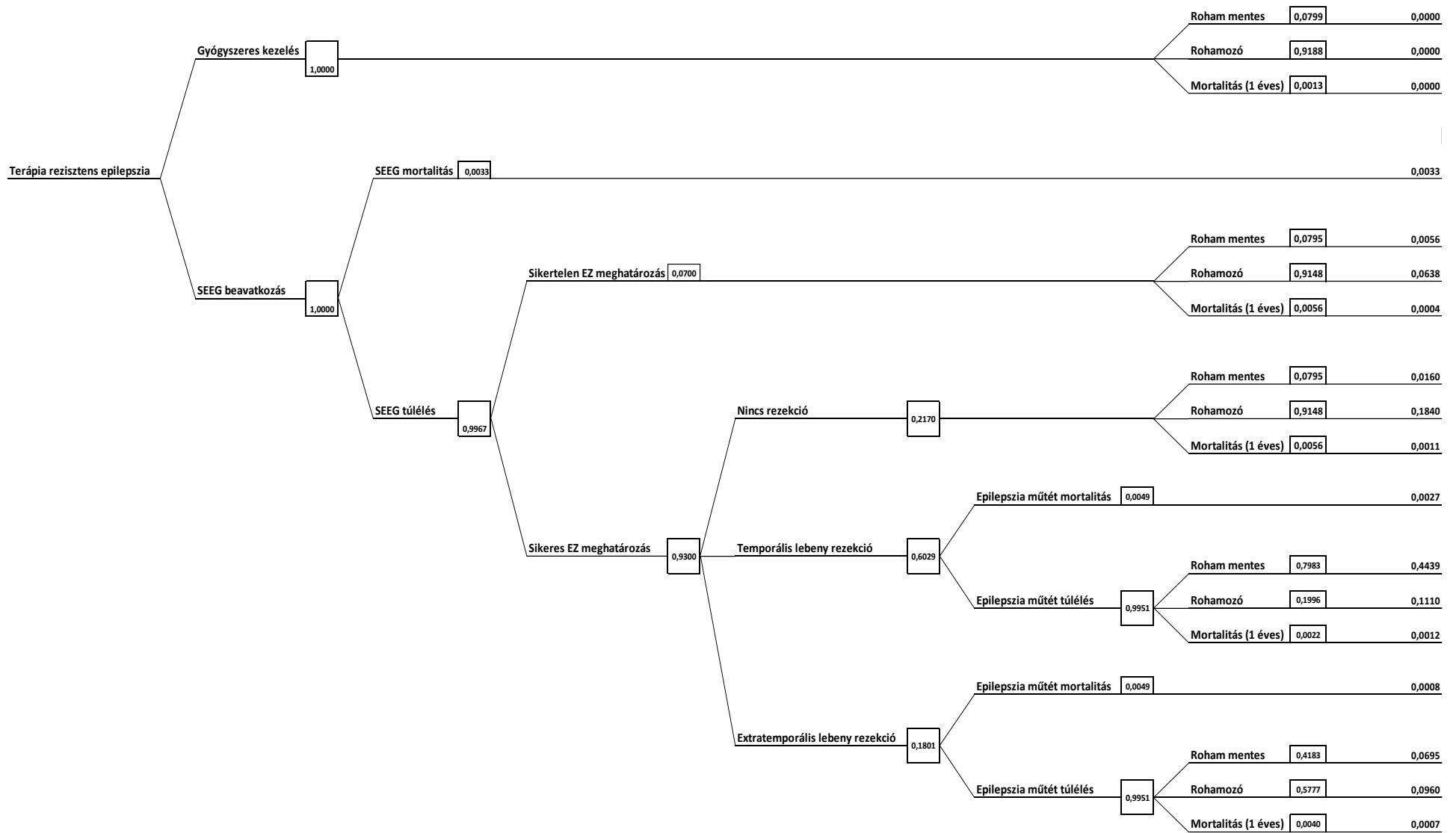
A tisztán subdurális strip és grid elektródák felhasználásával végzett beavatkozást az invazív EEG monitorozás egy speciális változataként definiáltuk, és a SEEG eljárás szenzitivitási vizsgálatában a modell egyik szélsőértékeként teszteltük. Ezzel a megközelítéssel a monitorozás eszközköltségében és a komplikációk előfordulási gyakoriságában megjelenő különbségeket, illetve a különbségek költséghatékonyságra gyakorolt hatását tudtuk bemutatni. A szterotaxiás EEG (SEEG) eljárás gyógyszeres kezeléssel szembeni költséghatékonysági vizsgálata egy döntéshely és egy prevalencia alapú Markov modell alkalmazásával történt. A két modellezési eljárás kombinációjára a modellezett folyamatok különbözősége, valamint a folyamatokat leíró és rendelkezésre álló adatok különbözősége miatt volt szükséges.

A folyamat első évében az epileptogén fókusz iEEG eljárással történő lokalizációja, valamint a sikeres lokalizáció utáni epilepszia sebészeti eljárás következményeként kialakuló rohammentes, rohamozó és terminális állapotok kialakulását modelleztük döntési fa segítségével (**7. ábra**). Ebben az időszakban a betegutak jól definiáltak, egymástól elkülönülnek és egymást nem keresztezik. A modellezett időtáv egy év. A döntési fa végágain a modellben használt valószínűségi paramétereknek megfelelő értékek képezik a hosszútávú Markov modell bemeneti adatait.

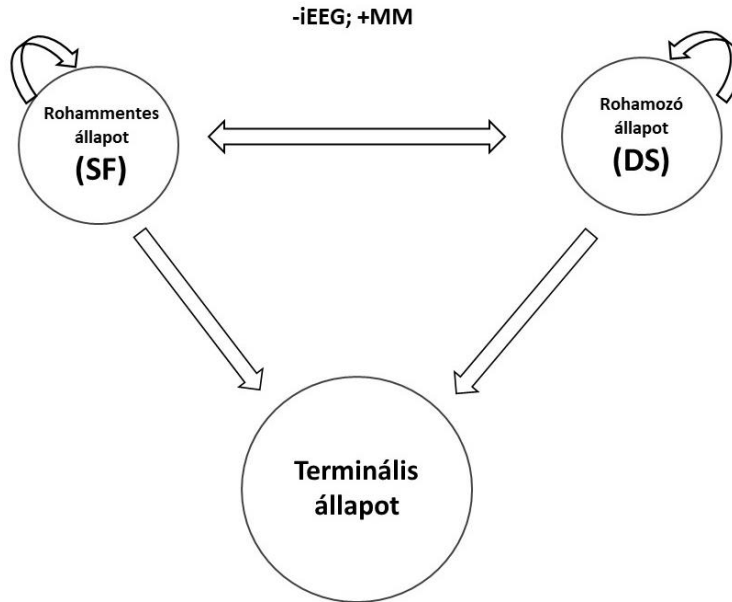
A beavatkozás hosszútávú hatásnak modellezésére az első évből származó bemeneti populációknak megfelelően egy prevalencia Markov modellt fejlesztettünk. A modellezett időtartam 30 év, a modell ciklusideje 1 hónap. A modellben alkalmazott 30 éves időtartamot a Magyarországi beteg populáció 35 év körüli átlag életkora, és a várható élettartam figyelembevételével határoztuk meg (Péntek et al., 2013).

A modellben három egészségi állapotot használtunk (**8. ábra**), a rohamozó, a rohammentes és a halál állapotát. A SEEG beavatkozást követően azonban az epileptogén zóna lokalizációjától és az orvos, valamint a beteg közös döntése alapján a beavatkozáson átesett betegek csoportja három alcsoportra bomlik (**9. ábra**). Az első esetén a sikeres lokalizáció ellenére sem végezhető el a műtét, így ezen alcsoport modellezésénél a gyógyszeres

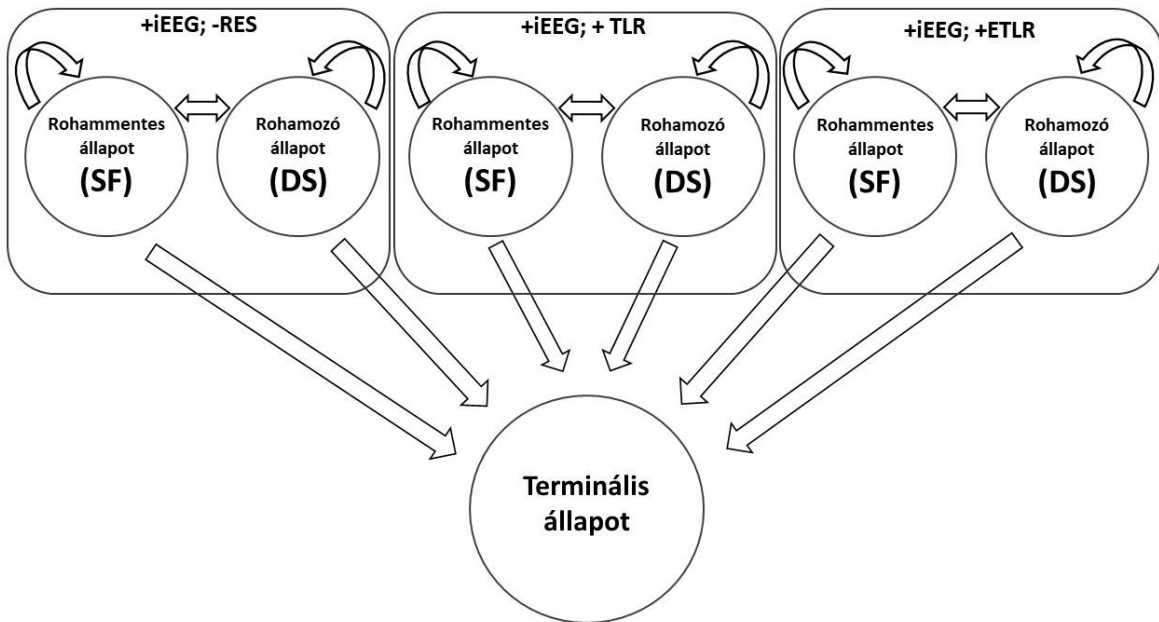
kezelésnek megfelelő átmeneti valószínűségeket alkalmaztunk. A második és harmadik alcsoport modellezése esetén a temporalis vagy extratemporalis lokalizációnak megfelelő átmeneti valószínűségeket használtuk. A hosszútávú Markov modellbe belépő beteg populáció átlag életkorát az epilepsziával élő magyar felnőtt lakosságot felmérő 2013-ban kiadott közlemény alapján határoztuk meg 35 évben (Péntek et al., 2013). A modellben alkalmazott átmeneti valószínűségek az irodalmi adatoknak megfelelően időről időre változnak, ami folyamat modell (process model) alkalmazását tette szükségessé. A 30 éves modellezett időintervallum miatt figyelembe vettük a populációra jellemző korspecifikus halálozási adatokat (Badó et al., 2014; Bódiné Vajda et al., 2014), amit az epilepszia betegségben szenvedőkre jellemző hirtelen halálozás miatt kialakuló magasabb standardizált mortalitási rátával tovább súlyoztunk.



7. ábra: A beavatkozás utáni első év modellezésére használt döntési fa modell. Az ábra a komparátor ág eseményeit is bemutatja. A fa elágazásaiban és az ágakon négyszögekben tüntettük fel az adott ágra kerülés valószínűségeit



8. ábra: A Markov modellben alkalmazott egészségügyi állapotok buborék diagrammja gyógyszeres kezelés esetén; -iEEG: nem történt iEEG beavatkozás; +MM: Gyógyszeres kezelés (Medical Management)



9. ábra: A Markov modellben alkalmazott egészségügyi állapotok buborék diagrammja SEEG beavatkozás esetén; +iEEG: iEEG beavatkozás; -RES: Nem történt rezekciós műtét; +TLR: Temporális lebenyi rezekciós műtét; +ETLR: Extra-temporális lebenyi rezekciós műtét;

5.1.3 A BEAVATKOZÁS DIAGNOSZTIKAI PONTOSSÁGA

A hagyományos értelemben vett diagnosztikai eljárásokra jellemző diagnosztikai pontosság (Eusebi, 2013) (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values) iEEG diagnosztikai eljárás esetén nem értelmezhető, ahogy arra már Burch et al. (2012) is rámutattak. Értekezésemben az epilepszia sebészeti beavatkozást megelőző noninvazív diagnosztikai és lokalizációs beavatkozások diagnosztikai pontosságát kívánták meghatározni, ami az általuk vázolt költséghatékonysági modell fontos paramétere. Azonban kiemelik, hogy az adatok korlátozott elérhetősége miatt FDG-PET és iEEG beavatkozásokra fókuszálnak. Ennek megfelelően vizsgálatukban harmadik stratégiaként eredménytelen FDG-PET vizsgálat után a modellben iEEG beavatkozást alkalmaztak. Az elemzett technológiák esetén 3 limitáló tényezőt azonosítottak, ami gátolja a diagnosztikai pontosság meghatározását.

1. Nincs az eljárás esetén alkalmazható standard diagnosztikai teszt, ami referencia pontként szolgálna a pontosság meghatározásában, ami a zavaró tényezők hatásának ismeretlen mértékű és irányú felerősödéséhez vezet az eredmények interpretációja során. Ilyen esetekben az úgynevezett kevert kompozit standard alkalmazása nyújthat támpontot, azonban iEEG eljárás esetén jelenleg ez a modell sem elérhető. Végző megoldásként, az epilepszia műtét rohammentes kimeneteli aránya alkalmazható lenne, ez azonban olyan ismert és ismeretlen zavaró tényezők által terhelt, amik semmilyen kapcsolatban nem állnak a lokalizáció pontosságát meghatározó tényezőkkel (pontos lokalizáció ellenére sem kerül elvégzésre a rezekciós műtét, a beteg állapota, lehetséges komplikációk, egyéni döntések miatt, vagy az elvégzésre került műtét nem a lokalizációs hiba miatt sikertelen, például több góc, nem megfelelő rezekciós szél esetén). Problémát jelenthet továbbá, az index és új diagnosztikai eljárás hatékonyságának különbsége, ami abból a tényből adódik, hogy az iEEG beavatkozás azon betegek esetében alkalmazható, ahol a korábbi diagnosztikai eljárások nem eredményeztek egyértelmű lokalizációt.
2. Az 1. pontban részletezett okok miatt a diagnosztikai pontosság meghatározásához szükséges 2x2-es kontingencia táblázat nem állítható elő. Ennek legfőbb oka, hogy a rezekciós sebészeti beavatkozás szempontjából az iEEG eljárásnak legalább 4 kimenetele lehetséges:

- a. korábbi eredményekkel megegyező lokalizáció (concordant result)
- b. korábbi eredményekkel részben megegyező lokalizáció (partially concordant result)
- c. korábbi eredményeknek ellentmondó lokalizáció (discordant result)
- d. nem lokalizálható (non localising)

Továbbá az eredmények értékelése minden esetben egyénre szabottan, egy specialistákból álló csoport által történik, ami önmagában is a standardizált folyamatoktól történő eltávolodás irányába hat.

3. A 2x4-es kontingencia táblázat is nehezen értelmezhető. Például:
 - a. A megegyező lokalizációs eredmény esetén előfordulhat, hogy a lokalizáció valójában nem volt pontos, viszont az idegsebészeti és neurológia értékelés alapján nagyobb rezekciós vágási szél került megállapításra, így a helytelen lokalizáció ellenére is rohammentes kimenetel érhető el.
 - b. Az index kompozit teszthez képest kapott nem egyező eredmény az index teszt hibás következtetései miatt alakul ki, miközben az iEEG beavatkozás jól határozza meg az epilepsziás fókuszot.

Így amíg a fent említett ellentmondások nem oldhatók fel, a hagyományos diagnosztikai pontosságot leíró értékek helyett a műtét utáni első éves rohammentes kimenetek valószínűségi értékét használhatjuk. Az elemzésben a cikkek heterogenitása miatt olyan értékeket alkalmaztunk, ami a nagy mintaszám miatt a lehető legkevésbé terhelt torzító hatásokkal, valamint a betegpopuláció beválogatási kritériumai pontosan megtalálhatóak voltak, és azonosak az általunk meghatározott betegpopulációval. Ennek megfelelően a már korábban leírt Cohen-Gadol (2006) és MacDougall (2009) közleményeket alkalmaztuk.

5.1.4 A MODELL EREDMÉNYEINEK ÉRTELMEZÉSI KERETRENDSZERE

A dolgozatomban bemutatott eredményeket a 2017 és 2021 között érvényben lévő az egészség-gazdaságtani elemzés magyarországi irányelvének megfelelően számítottuk ki és publikáltuk. A modell segítségével külön-külön meghatároztuk a SEEG beavatkozás és a gyógyszeres kezelés finanszírozói szempont szerinti összköltségét, valamint az összehasonlított eljárásokkal és a komparátorral elérhető QALY mennyiségét, aminek

jelenértékét a 3.7% diszkontráta használatával határoztunk meg (Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2017). Ezután került meghatározásra külön-külön a SEEG és SDG beavatkozás gyógyszeres kezeléssel szembeni inkrementális költséghatékonysági rátája (ICER). A megadott időszakban Magyarországon a költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP háromszorosával volt egyenlő, ami 2021-es GDP adatok alapján körülbelül \$42000, azaz ~12.5 millió forint. A szakmai irányelv 2021-es megújítása során a kutatócsoportunk ajánlásával összhangban, a költséghatékonysági küszöbértékre vonatkozóan új szabályozási keretrendszer került kialakításra, aminek hatásait az eredmények megvitatása során mutatom be (Emberi Erőforrások Minisztériuma and Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2021; Sándor Kovács et al., 2022).

Az új szabályozás értelmében a vizsgált egészségügyi technológia költséghatékonyságát, az új irányelv bevezetése után, eltérő költséghatékonysági küszöbértékek mentén kell megítélni aszerint, hogy az adott egészségügyi technológia ritka vagy nem-ritka betegség kezelésére szolgál-e. Első lépésben a vizsgált egészségügyi technológia költséghatékonyságának megítéléséhez az elérhető relatív egészségnyereséget kifejező többlet egészségnyereségi mutatót (TEM) kell kiszámítani, az inkrementális diszkontált QALY és a vizsgált egészségügyi technológia által elérhető diszkontált QALY aránya alapján.

$$TEM = \frac{QALY \text{ új technológia} - QALY \text{ komparátor}}{QALY \text{ új technológia}}$$

Amennyiben a TEM értéke 0,00 – 0,25 közé esik, a küszöbérték a Ft-ban, nominális értéken kifejezett egy főre jutó bruttó hazai össztermék legutolsó, a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisában elérhető hazai adatának másfélszerese. Amennyiben a TEM értéke 0,25 – 0,60 közé esik, úgy a küszöbérték az egy főre jutó GDP kétszerese. Amennyiben a TEM értéke 0,60 – 1,00 közé esik, úgy a küszöbérték az egy főre jutó GDP háromszorosa. Ha az elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági mutató (ICER) értéke (Ft/QALY) az adott küszöbértéknél magasabb, az egészségügyi technológia nem tekinthető költséghatékonynak.

5.2 AZ INVAZÍV EEG BEAVATKOZÁS EREDMÉNYESSÉGE, BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS AZ EGÉSZSÉGI ÁLLAPOTOKHOZ KAPCSOLÓDÓ HASZNOSSÁG ÉRTÉKE

Epilepszia betegség esetén a különböző terápiák hatásosságát a beavatkozás hatására kialakuló roham mentes állapottal (Engel Class I) és ezen állapot hosszát leíró progressziómentes túlélési mutatókkal adják meg. Az Engel féle osztályozás alapvetően az epilepsziasebészeti beavatkozás utáni rohamállapot leírására szolgált (Engel et al., 1993), később azonban ezt egyéb terápiás modalitások hatásosságának osztályozására is átvették. Az Engel Class I osztály jellemzője, hogy a beavatkozás után a beteg rohammentes vagy közvetlenül a beavatkozás után még rohamok előfordulnak, de ezek rövid időn belül elmaradnak, generalizált rohamok megjelenése csak az antiepileptikus gyógyszer elvonására alakul ki. A rohammentes időszak leírását jellemzően 1, 5 és 10 éves rohammentes (progressziómentes) túlélési mutatókkal jellemzik.

Az invazív EEG diagnosztikai eljárás preoperatív epilepsziasebészeti kivizsgálásban mutatott eredményességére és biztonságosságára vonatkozó irodalmi adatokat célzott és referencia alapú irodalomkeresés segítségével azonosítottuk PubMed adatbázis használatával. A keresésünkben az invazív EEG eljárás és az eredményességre vagy biztonságosságra vonatkozó kifejezés szinonimait használtuk, és további megszorításokat nem alkalmaztunk, hogy a lehető legszélesebb találati kört láthassuk.

A célzott irodalomkeresésben, valamint a cikkek értékelésében és az adatok validitásának ellenőrzésében a Pécsi Tudományegyetem (PTE) és az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (OKITI) neurológiai és idegsebészeti szakemberei vettek részt. Az eredményesség és biztonságosság leírása során, a költséghatékonysági modellben történő felhasználhatóságnak megfelelően külön SEEG és SDG beavatkozásra jellemző bontásban közöljük az adatokat.

5.3 A MODELLBEN HASZNÁLT ADATOK VALIDÁCIÓJA SAJÁT METAANALÍZIS SEGÍTSÉGÉVEL

Az új eljárás modellezése során tapasztalt hiányosságok és bizonytalanság az invazív EEG eredményességét illetően, saját metaanalízist készítettünk a beavatkozások eredményességének értékelésére (Toth et al., 2019), amit az általunk a modellben használt

átmeneti valószínűségi változók független validációjára használtuk. A kapott Engel I rohammentes kimenetek aránya megerősíti a modellben használt adatok validitását.

A célzott irodalomkeresés során a PubMed adatbázisban a következő keresési algoritmust alkalmaztuk SDG

- epilepsy[All Fields] AND (SDG OR (Subdural AND grid) OR (subdural AND grids) OR (subdural AND strip) OR (Subdural AND EEG) OR (subdural AND strips)) AND (outcome[All Fields] OR outcomes[All Fields]), mely 292 keresési találatot eredményezett.

és SEEG monitorizálás eredményesség és biztonságosságának megítélésének felmérésére:

- epilepsy[All Fields] AND (stereotaxic[All Fields] AND ("electroencephalography"[MeSH Terms] OR "electroencephalography"[All Fields] OR "eeg"[All Fields])) OR (stereo[All Fields] AND ("electroencephalography"[MeSH Terms] OR "electroencephalography"[All Fields] OR "eeg"[All Fields])) OR SEEG[All Fields] AND (outcome[All Fields] OR outcomes[All Fields]), 221 eredménnyel.

5.4 ERŐFORRÁS FELHASZNÁLÁS ÉS EGYSÉGGKÖLTSÉGEK

A modellben használt erőforrás felhasználási adatokat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Neurológiai, valamint Idegsebészeti Klinikáin elvégzett beavatkozás során tételes adatgyűjtés során mértük fel. A beavatkozás teljes folyamatát a felmerülő erőforrás felhasználás pontosabb azonosítása érdekében alfolyamatokra bontottuk, és minden egyes alfolyamat esetén monitoroztuk a ténylegesen felhasznált erőforrásokat. Az erőforrásfelhasználáshoz tartozó egységkötségeket a Pécsi Tudományegyetem kontrolling rendszeréből származtattuk a tényleges önköltségnek megfelelően. Az elektródák költsége 3 422 878 forint SEEG beavatkozás és 756 370 forint SDG beavatkozás esetén, ami kiegészül 3 639 964 Ft monitorozási költséggel és a rezekciós műtét költségével, ami 638 441 Ft.

A modellünkben a kórházi benntartózkodás és EEG monitorozás hosszát a tételes adatgyűjtéstől eltérően az irodalmi adatoknak megfelelően (átlag 11 napban) határoztuk meg

(Mullin et al., 2016b), és a költségeket ennek megfelelően használtuk, annak ellenére, hogy az eljárás bevezetése során és a kezdeti időszakban ennél jelentősen hosszabb benntartózkodásra is számíthatunk.

A beavatkozás közvetlen költségeit az erőforrás felhasználás és egységköltség szorzataként számítottuk ki. A közvetett költségeket és általános költséget ápolási napra vetítve számoltuk ki, majd az egy esetre vonatkozó átlagos ápolási napok számának átlaga alapján határoztuk meg.

5.5 SZENZITIVITÁS VIZSGÁLAT

A modell paramétereinek bizonytalanságából származó lehetséges eltéréseket egyrészt egyváltozós vagy determinisztikus másrészt probabilitásos érzékenység-vizsgálatok sorozatában teszteltük. A determinisztikus érzékenységvizsgálat (DSA) során a modell változóinak egyenként történő megváltoztatásával teszteltük a változók inkrementális költséghatékonysági mutatóra gyakorolt hatását. A vizsgált változók értékét valószínűségi mutatók esetén $\pm 10\%$ -kal, költségek esetén $\pm 25\%$ -kal változtattuk. A változókat ICER értékre gyakorolt hatása szerint sorba rendeztük és tornádó diagram formájában összegeztük.

A probabilitásos érzékenységvizsgálat (PSA) során 1000 szimulációt futtattunk a Monte Carlo elemzésben, hogy megkapjuk az egyes szimulációk megfelelő inkrementális költségét és QALY-értékét, amelyeket grafikusán szórásdiagram formájában ábrázoltunk a költséghatékonysági síkban ábrázoltuk. Ezeket a szimulációkat használtuk fel a költséghatékonysági elfogadhatósági görbék (cost-effectiveness acceptability curve=CEAC) kiszámításához is a SEEG és a SDG beavatkozások esetében, amelyek a költséghatékonyság valószínűségét mutatják az egyes alternatívák esetében a költséghatékonysági küszöbérték különböző értékei mellett.

Az érzékenység vizsgálat kiegészítőjeként scenárió vizsgálatokat is végeztünk, amiben az invazív EEG monitorozás elektród típusától függő különbségek, valamint a tanulási folyamathoz kapcsolódó változók extrém eltéréseinek költséghatékonyságra gyakorolt hatását vizsgáltuk.

6 EREDMÉNYEK

6.1 EREDMÉNYESSÉG ÉS KOMPLIKÁCIÓK

6.1.1 EREDMÉNYESSÉG (SEEG)

Annak ellenére, hogy MR negatív gyógyszerrezisztens betegek esetén az epilepszia sebészeti beavatkozás előtti epileptogén zóna invazív EEG monitorozással történő meghatározása egyre gyakoribb, a klinikai vizsgálatok minősége, valamint a bizonyítékok szintje ezt a változást nem követte le. Az invazív EEG monitorozás hatásosságát vizsgáló randomizált klinikai kísérletet nem találtunk. A bizonyítékok alsóbb szintjén lévő, monocentrikus 'single-arm study'-k eredményeit szintetizáló metaanalíziseket (Mueller et al., 2018; Murad et al., 2016; Rousseau and Evans, 2017) azonosítottunk. A SEEG beavatkozás eredményességét bemutató (Hotan et al., 2016) publikáció mellett sikerült a beavatkozás biztonságosságát összegző cikket is azonosítani (Mullin et al., 2016b). Az eredményességre vonatkozó metaanalízist áttekintve azonban olyan módszertani hibát (különböző publikációkból származó eredményeket a tanulmányozott populációra jellemző eloszlások [treatment effect, effect size, point estimate, standard error, confidence interval, and variance] figyelembevétele nélkül összegezték) és a klinikai tapasztalatoknak ellentmondó értékeket (bolygóideg stimulációs módszer esetén a roham mentes kimenetek valószínűsége a megfigyelési intervallum hosszával nő) találtunk, amelyek miatt a metaanalízis eredményének felhasználását elvetettük. Azonban a közleményben hivatkozott irodalmak részletes áttekintésével olyan nagy elemszámú monocentrikus vizsgálatokat azonosítottunk (Cohen-Gadol et al., 2006; Devaux et al., 2008; Elsharkawy et al., 2009; Gonzalez-Martinez et al., 2014), amelyek eredményességre vonatkozó adatait a SEEG eljárás modelljéhez fel tudtuk használni. A gyógyszeres kezelés eredményességét Choi et al. (Choi et al., 2008b) összegző publikációjának megfelelően alkalmaztuk (**1 táblázat**), amit a szerzők későbbi publikációjukban hosszabb időtávon azonos eredményekkel megerősítettek (Choi et al., 2016, 2011).

Gyógyszeres Kezelés		
P (1 éves rohammentesség)	0,080	Choi et al., 2008
P (1-5 éves rohammentesség)	0,047	Choi et al., 2008
P (5- éves rohammentesség)	0,016	Choi et al., 2008

P (Engel Class I kimenetel Temporális EZ lokalizáció esetén n=372)		
P (1 éves rohammentesség)	0,800	Cohen-Gadol et al., 2006
P (1-5 éves rohammentesség)	0,760	Cohen-Gadol et al., 2006
P (5-10 éves rohammentesség)	0,740	Cohen-Gadol et al., 2006
P (10-30 éves rohammentesség)	0,740	Cohen-Gadol et al., 2006

P (Engel Class I kimenetel Extra Temporális EZ lokalizáció esetén n=27)		
P (1 éves rohammentesség)	0,420	Cohen-Gadol et al., 2006
P (1-5 éves rohammentesség)	0,420	Cohen-Gadol et al., 2006
P (5-10 éves rohammentesség)	0,420	Cohen-Gadol et al., 2006
P (10-30 éves rohammentesség)	0,420	Cohen-Gadol et al., 2006

1 táblázat: A gyógyszeres kezelés és az epilepszia sebészeti beavatkozás utáni rohammentes túlélés valószínűsége.

Az epilepsiasebészeti beavatkozás azonban csak az EZ meghatározása esetén alkalmazható terápiás modalitás. Ennek megfelelően az invazív EEG monitorozás eredményességét az EZ meghatározásának valószínűsége, az EZ elhelyezkedése, a beavatkozás mortalitási rátája, valamint a ténylegesen elvégzett műtétek aránya is befolyásolja (**2. táblázat**).

A SEEG beavatkozás általános eredményességi mutatói		
P (halálozás a SEEG beavatkozás miatt)	0,003	Gonzalez-Martinez et al., 2014
P (sikeres EZ meghatározás)	0,930	Gonzalez-Martinez et al., 2014
P (rezektív műtét sikeres EZ meghatározás)	0,783	Gonzalez-Martinez et al., 2014
P (Temporális lebeny lokalizációjú EZ)	0,770	Devaux et al., 2008
P (Extra Temporális lebeny lokalizációjú EZ)	0,230	Devaux et al., 2008

2. táblázat: A SEEG beavatkozás hatékonysági mutatói

6.1.2 EREDMÉNYESSÉG (SDG)

Subdurális strip és grid EEG monitorozásra vonatkozó metaanalízist az irodalomban nem tudtunk azonosítani, így egyedi tanulmányok eredményét vizsgáltuk, és végül MacDougall eredményeit alkalmaztuk, amit elsősorban az eredmények elektróda típus és EZ lokalizáció szerinti bontásban történő publikációja és a relatíve magas esetszám indokolt (Bulacio et al., 2012; MacDougall et al., 2009; Mullin et al., 2016a; Vadera et al., 2013). MacDougall eredményeit alapul véve temporális lokalizáció esetén az 1 éves műtét utáni rohammentes kimenetel valószínűsége 0,5254, ami az 2. év végére 0,4653-ra csökken. Extratemporális lokalizáció esetén az 1 éves műtét utáni rohammentes kimenetel valószínűsége 0,4075, míg az 2 éves 0,3608. SDG modellünkben ezen hatásossági eredményeket extrapoláltuk azzal a feltételezéssel, hogy az 2. év után a rohammentes állapot valószínűsége nem csökken tovább.

6.1.3 EREDMÉNYESSÉG VALIDÁCIÓJA SAJÁT METAANALÍZIS ALAPJÁN

Összesen 513 absztrakt került áttekintésre a következő beválasztási kritériumok alapján:

- az utánkövetési idők pontosan hónapban megadva
- az iEEG monitort követően elvégzett rezektív epilepsziasebészeti beavatkozások elsődleges kimeneti eredményei Engel osztályozásnak megfelelően vannak megadva és elkülönítve
- 2018. május 20-ig megjelent közlemények
- angol nyelven elérhető formában.

A kizárási kritériumok a következők voltak:

- posztoperatív utánkövetési idő kevesebb, mint 6 hónap
- szisztematikus irodalmi áttekintés, metaanalízis,
- átfedő betegszériák
- kizárólag gyermekpopulációt vizsgáló közlemények
- félreérthetően közölt sebészi kimenetek
- A betegpopuláció kevert, a betegek mind SDG, mind SEEG monitorozáson átestek.

31 közlemény felelt meg a fent leírt követelményeknek, ezekből az iEEG monitorozást követően elvégzett összes rezektív műtét arányát, az utánkövetett műtéti esetek arányát, valamint az utánkövetett esetekből számított rohammentességi rátát állapítottuk meg

metaanalízis segítségével 'single arm' obszervációs vizsgálatok eredményeit felhasználva (Mueller et al., 2018; Murad et al., 2016; Rousseau and Evans, 2017).

Az SDG-csoportban 19 közleményben 1025 intervenciót azonosítottunk míg SEEG esetén 974 intervenció eredményét 16 cikkben tették közzé.

Az SDG-monitorok követően a rezektív műtétek aránya 88,8% (95% CI: 83,3%-92,6%); (I²=76,99%; p<0,001) volt, míg az SEEG-csoportban 79,0% (95% CI: 70,4%-85,7%); (I²=72,47%; p<0,001).

Az SDG-intervenciók esetében az utánkövetés aránya 96,2% (95% CI: 92,4%-98,1%); (I²=49,12%; p=0,010) volt, míg SEEG-monitorok esetében 94,9% (95% CI: 89,3%-97,6%); (I²=80,18%; p<0,001). Az átlagos utánkövetési idő az SEEG-csoportban 10,06 hónap volt, míg az SDG-csoportban 18,79 hónap.)

Az összes vizsgált esetet figyelembe véve az SDG-monitorizálást követően, az utánkövetett rezektív csoportban az az Engel I. kimenetel aránya 55,9% volt (95% CI:50,9%-60,8%), míg a SEEG monitorok használata után 64,7% (95% CI:59,2%-69,8%). A különbség a rohammentes kimenetel között a SEEG és az SDG csoportok között statisztikailag szignifikáns volt (p=0,02).

Tisztán nem-léziós eseteket figyelembe véve az SDG csoportban nyomon követését követően az Engel I kimenetek aránya 54,4% (95% CI: 40,6%-67,6%), míg a SEEG csoportban ez az arány 52,0% (95%-os CI: 37,3%-66,3%). A különbség a rohammentes kimenetek között a nem-léziós esetek esetén a SEEG és az SDG csoportok között statisztikailag nem volt szignifikáns (p=0,813).

Az EZ lokalizációját figyelembe véve temporális lokalizáció esetén az SDG csoportban az Engel I. kimenetel aránya 56,7% volt (95% CI:51,5%-61,9%) míg a SEEG csoportban 73,9% (95% CI: 64,4%-81,6%) volt. A különbség a roham-mentes kimenetek között statisztikailag szignifikáns volt (p=0,002) temporális lokalizáció esetén. Extratemporális lokalizáció esetén az SDG csoportban az Engel I. kimenetel aránya 46,7% (95% CI: 36,5%-57,2%) míg a SEEG csoportban 61,0% volt (95% CI:51,0%-70,2%) volt. Bár a különbség a roham-mentes kimenetek között extratemporális EZ lokalizáció esetén a határon mozog, de statisztikailag szignifikáns eltérést még nem mutatható ki $\alpha=0,05$ szint mellett (p=0,053).

A fent bemutatott adatok, az invazív EEG eljárásoknak az ellátási rendszerbe történő befogadási eljárásának idején még nem voltak publikálva, így a modellünk eredményeiben csak egy külön szélsőérték scenárióként jelenítettük meg, és az eljárásban csak az alkalmazott modell inputok validációjára használtuk.

6.1.4 KOMPLIKÁCIÓK (SEEG)

A komplikációk előfordulási valószínűségét az SEEG beavatkozás esetén a korábban már említett Mullin et al. (2016) által publikált analízisből vettük át, ami szisztematikus irodalomkeresés segítségével 30 publikációt azonosított és metaanalízis módszerével az eredményeket szintetizálta.

Ezen publikáció alapján a SEEG beavatkozás során leggyakrabban előforduló komplikációk a vérzéses komplikációk (subdural hematoma [SDH], epidural hematoma [EDH], intracerebral haemorrhage [ICH]), amelyeknek összesített prevalenciája 1,0% (95% CI 0,6-1,4%), típusonkénti prevalenciája pedig ICH esetén 0.7% (95% CI 0.3–1.0%), SDH esetén 0.4%, (95% CI 0.1–0.7%) EDH esetén 0.3%, (95% CI 0.1–0.6%). Ezen komplikációk mellett különböző fertőzőes komplikációk léphetnek fel, amelyek összesített prevalenciája 0,8% (95% CI 0,3-1,2%).

6.1.5 KOMPLIKÁCIÓK (SDG)

Az irodalmi adatok alapján egyértelműen megállapítható, hogy az SDG beavatkozás komplikációs rátája jóval magasabb, mint a SEEG beavatkozásé, azonban a komplikációk típusa azonos (Arya et al., 2013; Hedegård et al., 2014; MacDougall et al., 2009; Yang et al., 2017). Hedegård és Arya közleményét alapul véve az SDG beavatkozás során az összesített morbiditási ráta 13,6 %. A leggyakrabban előforduló komplikációk a vérzéses komplikációk (subdural hematoma [SDH], epidural hematoma [EDH], intracerebral haemorrhage [ICH]), amelyeknek összesített prevalenciája 4,4%. Típusonkénti prevalenciája pedig ICH esetén 0.7% (95% CI 0.3–1.0%), SDH esetén 0.4%, (95% CI 0.1–0.7%) EDH esetén 0.3%, (95% CI 0.1–0.6%). Ezen komplikációk mellett különböző fertőzőes komplikációk léptek fel, amelyeknek összesített prevalenciája 5,9%.

6.1.6 HASZNOSSÁG

A klinikai eredményesség mellett a modellünk fő bemeneti paramétere az epilepsziával élő betegek életminősége, amit a gyógyszeres vagy sebészeti beavatkozás hatására kialakuló rohammentes állapot jelentősen megváltoztat. A betegségre jellemző hasznosságértékek a de Kinderen et al. (de Kinderen et al., 2016) által jegyzett “time trade off” alapú módszerrel, multiregressziós modellben meghatározott lineáris együtthatók segítségével határoztuk meg.

A publikált modell közvetlen kapcsolatot teremt az epilepszia betegek szempontjából releváns klinikai egészségi állapotok (rohamok sűrűsége, rohamok súlyossága, mellékhatások) és az adott állapothoz tartozó hasznosság között. A szerzők a modell használatát elsősorban egészség-gazdaságtani elemzésekhez ajánlják, ahol a közvetlen életminőség mérés nem minden esetben lehetséges. Korábbi vizsgálatokban közölt, a betegségre jellemző hasznosságértékek az egészséges populációhoz mérten nagyon jelentős különbséget mutatnak, amit a vizsgálatokba bevont súlyos epilepszia betegséggel élő vizsgálati populáció magyarázhat. A modellünket konzervatív megközelítésben állítottuk össze, így a hasznosság paraméter esetén egy közepesen súlyos epilepszia beteg korpének megfelelő hasznosságértéket számoltunk ki a multiregressziós modell segítségével.

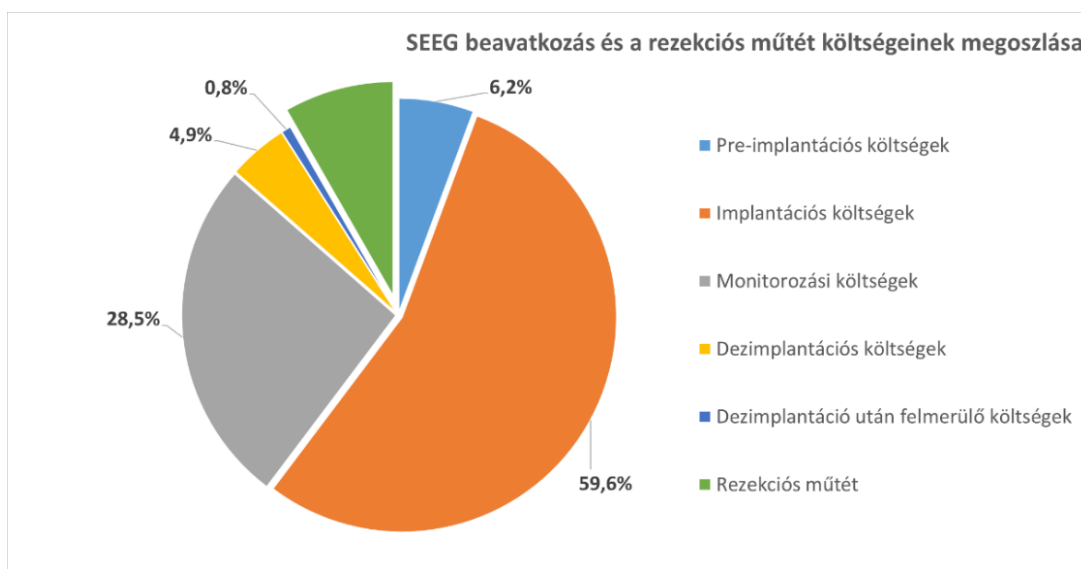
Ezen modell alapján a rohammentes állapot hasznossági értéke 0,849. A rohamozó állapot hasznossági értékeként, az epilepszia betegség közepesen súlyos megjelenési formájához tartozó hasznossági értékét használtuk, ami 0,543 (heti egy roham, a rohamok előjel nélkül törnek a betegre, a roham közben a beteg furcsán viselkedik, inkontinencia előfordulhat, de a betegnek fizikai sérülése nem keletkezik).

6.2 KÖLTSÉGEK

A beavatkozást költségek szempontjából 5 homogén alfolyamatra bonthatjuk. Ezen részfolyamatok költségeit, valamint a költségek megoszlását a **10. ábra 11. ábra** foglaltuk össze. A rezekciós műtét SEEG beavatkozás esetén, nagy valószínűséggel egy harmadik független műtét alatt történik meg, azonban a műtét nélkül a diagnosztikai beavatkozás klinikai hatása nem érvényesülhet, ezért az elemzésben ezen műtét költségeit is bevontuk. Továbbá az SDG beavatkozás során, legtöbbször a dezimplantációt és a cortectomiát egy műtét során végzik el, mivel a strip és grid elektródok behelyezése craniotomiát igényel. A rezekciós műtét költségeit a „002A Nagy intracranialis műtétek 18 év felett, nem trauma miatt” HBCs súlyszáma és a forint ellenértékének szorzataként számoltuk ki



10. ábra: A SEEG diagnosztikai eljárás folyamata és a megfelelő részfolyamatok költségei.



11. ábra: A SEEG beavatkozás költségeinek részfolyamatok szerinti megoszlása. A rezekciós műtét SEEG beavatkozás esetében külön egy harmadik műtét alatt történik meg, de szerves része a folyamatnak. A százalékos értékek a költségek megoszlását mutatja a rezekciós műtét költségei nélkül számított teljes költség százalékában

A beavatkozás alatt és a beavatkozás utáni időszakban a komplikációk kezelésének költségén kívül egyedül a különböző egészségi állapotokra jellemző gyógyszerhasználat költségét tudtuk figyelembe venni, amihez adatokat anonim módon az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (OKITI) neurológiai és idegsebészeti szakemberei biztosítottak (**3. táblázat**). A rendelkezésünkre álló 53 fő adatai alapján a beavatkozás előtt a betegek átlagos havi gyógyszerköltsége 25671,3 HUF, míg a beavatkozás után az Engel class I roham mentes kimenetellel rendelkező betegek esetén ez a költség 8269,8 HUF-ra, míg az ennél rosszabb

kimenettel rendelkező betegek esetén 20993,4 HUF-ra csökken. A csökkentett gyógyszerköltségeket a beavatkozás utáni 13. hónaptól vettük figyelembe.

	Betegszám	Gyógyszerek száma betegenként (PreOP, átlag, medián)		Havi átlagos gyógyszerköltség betegenként (HUF, PreOP)	Gyógyszerek száma betegenként (PostOP, átlag, medián)		Havi átlagos gyógyszerköltség betegenként (HUF, PostOP)
Engel Class I/A kimenetel	29	2,31	2	26255,5	0,83	1	8269,8
Nem Engel Class I/A kimenetel	24	2,54	3	24965,3	2,58	3	20993,4
Átlag		2,42	2	25671,3			
p-value		0,2646		0,7969	0,0000		0,0093

3. táblázat: A gyógyszerreazisztens epilepszia betegek gyógyszerelésére vonatkozó valóéletbeli adatainak eredménye (gyógyszerek száma (átlag, medián), gyógyszerköltség (HUF))

6.3 INKREMENTÁLIS KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI RÁTA (ALAPESET)

A modellünk kimeneti adatai azt mutatják, hogy az invazív EEG beavatkozás – tisztán mélyelektrodok alkalmazásával – és a beavatkozás következményeként elvégezhető epilepszia sebészeti beavatkozás, valamint a gyógyszer felhasználási költségek nettó jelenértéke a modellezett időtartamra vonatkoztatva 10 470 000 forint, míg a komparátor gyógyszeres kezelési ágon felmerülő összköltség azonos diszkontálási eljárást alkalmazva 4 689 000 forint. Ennek megfelelően a beavatkozás inkrementális költsége 5 781 000 forint. Az invazív EEG monitorozás a magasabb költségek mellett 3,978 QALY nyereséget eredményez a modellezett 30 éves időtávon a gyógyszeres kezeléssel szemben. Így a beavatkozás ICER értéke 1 453 000 forint. A Magyarországon 2017-2021 között érvényben lévő költséghatékonysági küszöbértéknek megfelelően, ami ~12.5 millió forint volt, az invazív EEG monitorozás költséghatékony (**12. ábra**).

SEEG			
Eredmény - 30 év			
	Költség	QALY	
Gyógyszeres Kezelés	4,688,717.5 Ft	8.304	
SEEG	10,469,954.0 Ft	12.282	
ICER	Δ Költség	Δ QALY	Költség per QALY
Gyógyszeres kezelés vs. SEEG	5,781,236.5 Ft	3.978	1,453,298 Ft
TAM (Gyógyszeres kezelés vs. SEEG)	Δ QALY	QALY _{SEEG}	Δ QALY/QALY _{SEEG}
	3.978	12.282	0.324

SDG			
Eredmény - 30 év			
	Költség	QALY	
Gyógyszeres Kezelés	4,688,717.5 Ft	8.304	
SDG	8,064,197.1 Ft	11.558	
ICER	Δ Költség	Δ QALY	Költség per QALY
Gyógyszeres kezelés vs. SDG	3,375,479.6 Ft	3.253	1,037,546 Ft
TAM (Gyógyszeres kezelés vs. SDG)	Δ QALY	QALY _{SDG}	Δ QALY/QALY _{SDG}
	3.253	11.558	0.281

12. ábra: Az iEEG beavatkozás ICER értékeinek összefoglalása. A SEEG és SDG modell eredményei külön-külön összefoglalva.

A párhuzamosan lefuttatott SDG modell, tisztán subdurális strip és grid elektródák alkalmazásával, a beavatkozás inkrementális költsége 3 375 000 forint, ami 3,253 QALY nyereséggel párosul. Így a beavatkozás ICER értéke 1 038 000forint, azaz a strip/grid típusú elektródák alkalmazásával, az elektródák alacsonyabb ára miatt, a kisebb QALY nyereség ellenére is költséghatékony.

A 2021 novemberében életbe lépett új egészség-gazdaságtani irányelv értelmében, a költséghatékonyság megállapítása érdekében először a többlet egészségnyereségi mutatót (TEM) kell kiszámítani, az inkrementális diszkontált QALY és a vizsgált egészségügyi technológia által elérhető diszkontált QALY aránya alapján. A TEM mutató értéke a SEEG és az SDG beavatkozás esetében is 0,25-0,60 közé esik, így mindkét beavatkozás költséghatékonyságát az egyfőre jutó GDP kétszereséhez, mint költséghatékonysági

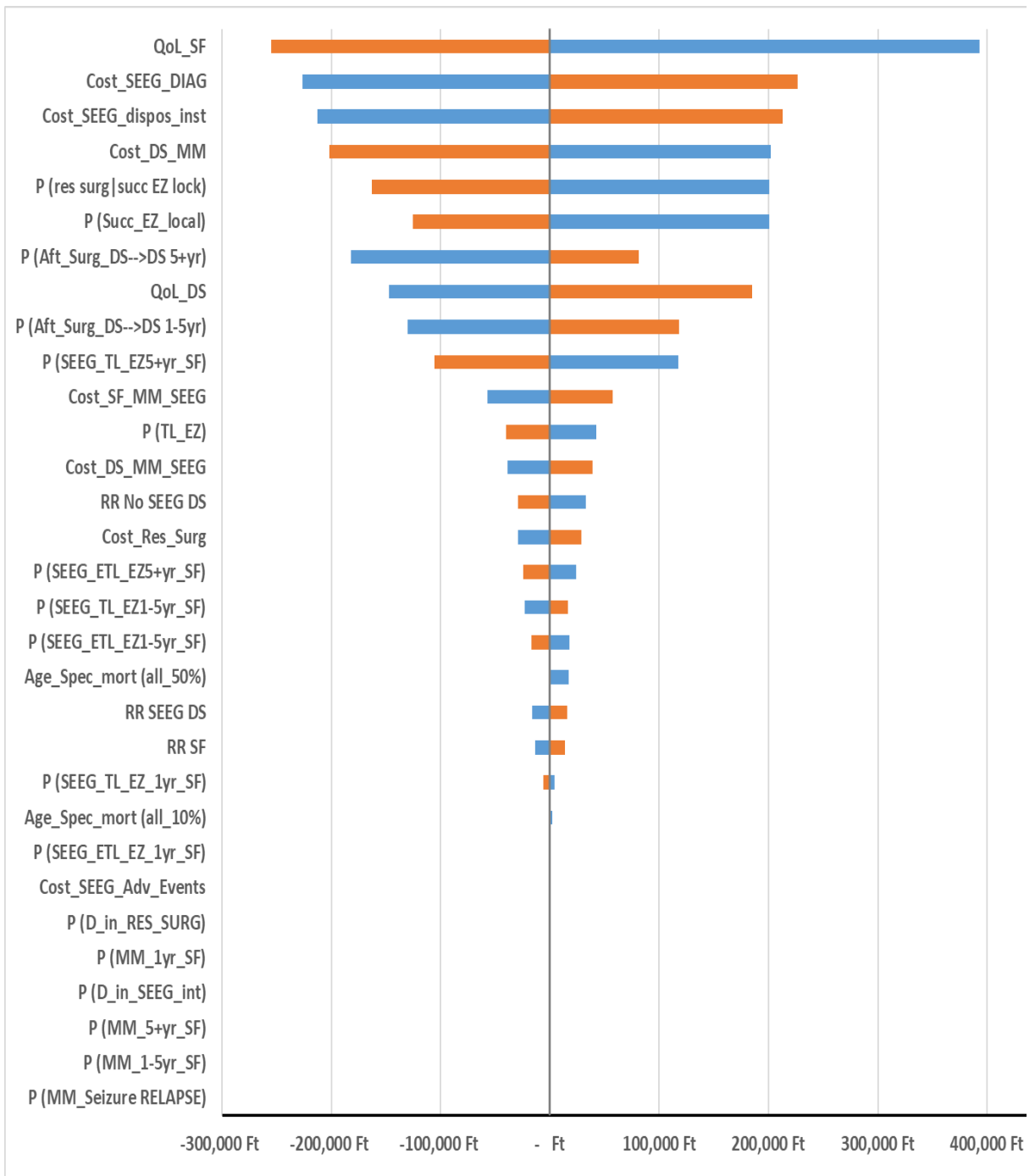
küszöbértékhez kell hasonlítani. A jelenleg elérhető 2020-as GDP/fő adatok alapján a küszöbérték ~8.3 millió forint. A beavatkozások ezen küszöbérték mellett is költséghatékonyak.

6.4 ÉRZÉKENYSÉGVIZSGÁLATOK

6.4.1 DETERMINISZTIKUS ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLAT

Az egyváltozós determinisztikus érzékenységi vizsgálatba bevontuk valamennyi input paramétert, azzal a kiegészítéssel, hogy komplementer paraméterek esetén csak az egyik változó értékét módosítottuk, míg a másik lekövette a változást. A modellben használt átmeneti valószínűségi, mortalitási és hasznossági paraméterek értékét 10%-kal, míg a költség paramétereket 25%-kal csökkentettük és növeltük, ami az érzékenységvizsgálat alsó és felső határértékét adta. A vizsgálat során a paraméterek változásának ICER-re gyakorolt hatását elemeztük egyváltozós determinisztikus érzékenységi vizsgálat formájában (**13. ábra**).

A 31 vizsgált változtatás közül 19-nek a hatása az ICER-re 50 ezer forint alatti. Az érzékenységi vizsgálatunk eredményei alapján az átmeneti valószínűséget megadó változók esetén a legjelentősebb hatása az 5. évet követően alkalmazott rohammentességi mutatóknak van, ami 50 és 150 ezer forint közötti ICER változást jelent. Ez összhangban van a változók modellben betöltött jelentősebb szerepével. Ezen felül 50 ezer forintnál nagyobb hatása az epileptogén fókusz meghatározásának sikerességének, a fókusz lokalizációjának és a sikeres lokalizáció után végrehajtott műtétek arányának van, ami 200 ezer forint alatti ICER különbséget eredményez. A legjelentősebb hatással a videó monitorozás költségének, a rohamozó betegek gyógyszeres kezelésének, az invazív EEG monitorozás beavatkozáshoz tartozó egyszerhasználatos szakmai anyag költségének, valamint a rohammentes állapot hasznossági értékének volt (**4. táblázat**). Egyetlen paraméter sem okozott akkora változást, ami a beavatkozáshoz tartozó ICER értéket a költséghatékonysági határérték fölé emelte volna, az értékek 1 098 000 és 1 846 000 forint közötti tartományban mozogtak.



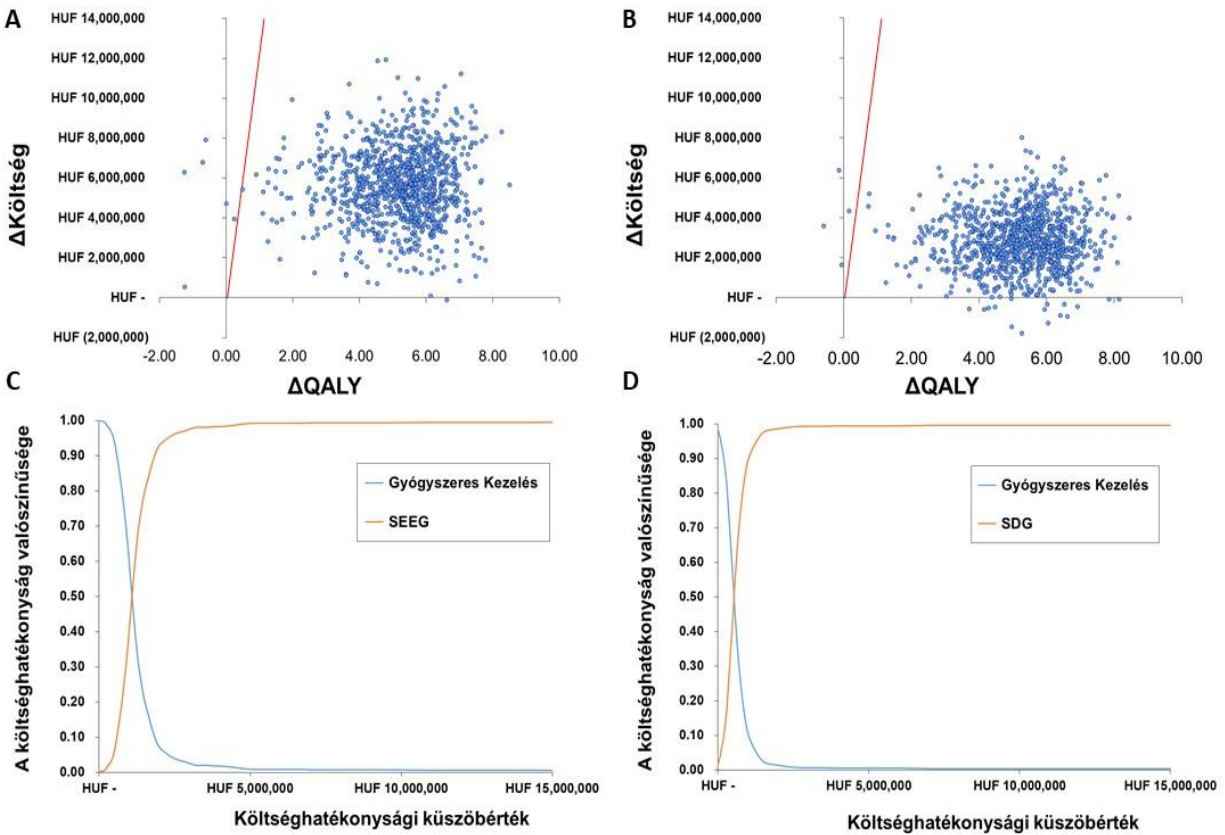
13. ábra: A SEEG beavatkozás Tornádó diagrammja.

	A változó leírása	Az ICER mutató értékének változása abszolút értékben
QoL_SF	A rohammentes egészségi állapot hasznossága	393,056 Ft
Cost_SEEG_DIAG	A SEEG beavatkozás elektróda nélküli önköltsége	226,410 Ft
Cost_SEEG_dispos_inst	A SEEG beavatkozás elektróda költsége	212,907 Ft
Cost_DS_MM	Arohemozó betegek gyógyszeres kezelésének költsége	201,838 Ft
P (res surg succ EZ lock)	A rezektív sebészeti beavatkozás valószínűsége, feltéve hogy sikeres az EZ lokalizációja	200,384 Ft
P (Succ_EZ_local)	Az EZ sikeres lokalizációjának valószínűsége	200,384 Ft
P (Aft_Surg_DS-->DS 5+yr)	A beavatkozás utáni 5+ évben a rohammentes állapot fennmaradásának valószínűsége	182,347 Ft
QoL_DS	A rohammentes egészségi állapot hasznossága	147,411 Ft
P (Aft_Surg_DS-->DS 1-5yr)	A beavatkozás utáni 1-5 évben a rohammentes állapot fennmaradásának valószínűsége	130,424 Ft
P (SEEG_TL_EZ5+yr_SF)	Az 5 éven túli rohammentes kimenetel valószínűsége	117,392 Ft

4. táblázat: A determinisztikus érzékenységi vizsgálatban legnagyobb hatást mutató paraméterek rövidítése és értelmezése, valamint az ICER változás abszolútértékei.

6.4.2 PROBABILISZTIKUS ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLAT

A PSA szimulációk 99,5%-a és 99,7%-a a SEEG és az SDG beavatkozás tekintetében költséghatékony eredményt hozott. A Monte-Carlo-szimulációk túlnyomó többsége 12,5 millió HUF/QALY küszöbérték alatt van, amint azt a szórásdiagram is mutatja (**14. ábra, A, B**). A költséghatékonysági elfogadhatósági görbéken jól látszik (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC), hogy 1,2 millió, illetve 0,6 millió forintos elméleti küszöbérték felett a SEEG és az SDG beavatkozás már több mint 50%-os valószínűséggel lesz költséghatékony a szimulációk alapján (**14. ábra, C, D**). Továbbá, rendre 1,9 millió és 1 millió forint feletti küszöbérték esetén, pedig a szimulációk 90%-ban bizonyult a két új beavatkozás költséghatékonyak.

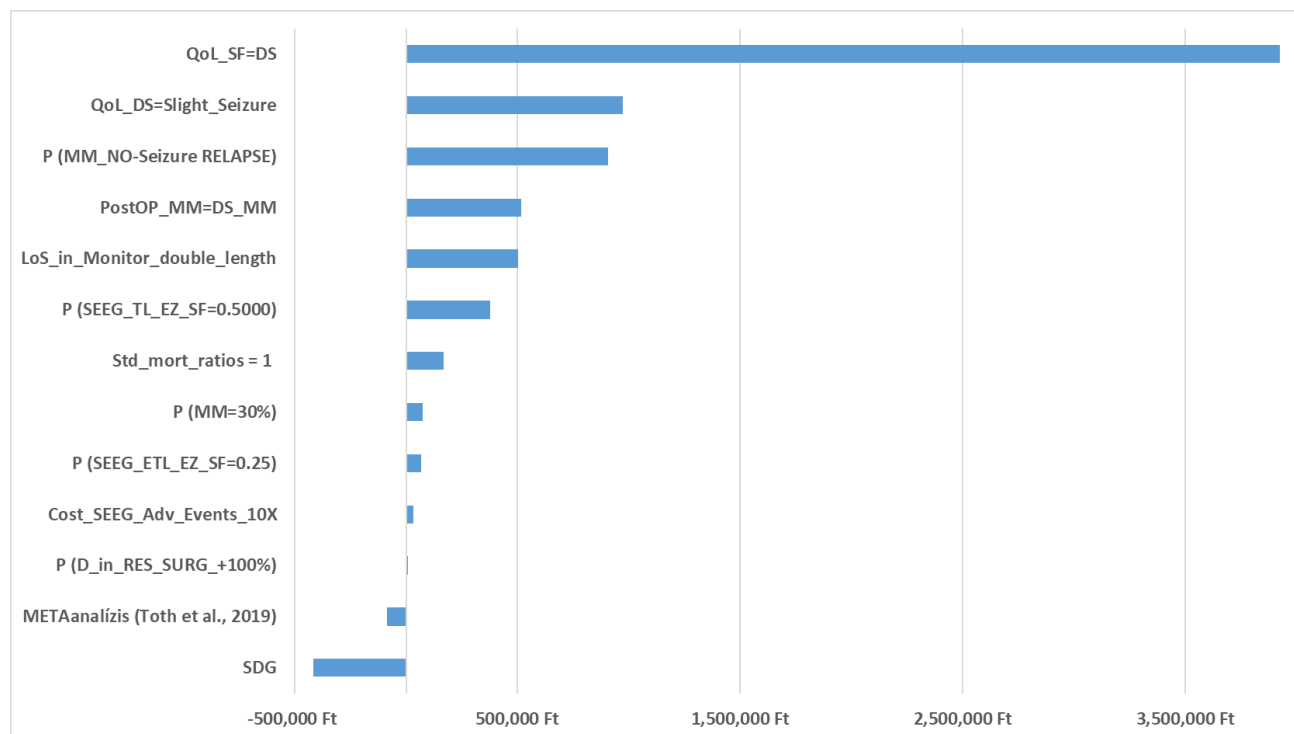


14. ábra: A SEEG (A) és az SDG (B) beavatkozások probabilisztikus érzékenységi vizsgálatának eredményei. Az origón áthaladó vonal a 2017-2021 közötti költség-hatékonysági küszöbérték/QALY-et mutatja. A SEEG (C) és az SDG (D) beavatkozás költség-hatékonysági elfogadhatósági gorbéje (cost-effectiveness acceptability curve=CEAC). Y-tengely: Az adott beavatkozás költség-hatékonyság technológiaként való elfogadásának valószínűsége adott fizetési hajlandóság mellett küszöbérték; X-tengely: A döntéshozók költség-hatékonysági küszöb értéke QALY-nként. Magyarországon a küszöbérték az egy főre jutó GDP háromszorosa volt 2017-2021 között (12,5 millió HUF 2020-ban).

A 2021 novemberében életbe lépett új irányelvben bevezetett 8,3 millió HUF/QALY küszöbérték esetén, 99,3% és 99,6% a SEEG és SDG szimulációknak költség-hatékonyság. Azaz a küszöbérték 1/3 résszel történő csökkentése sem befolyásolta érdemlegesen a beavatkozások költség-hatékonyságát, mivel az alap modell ICER értéke még az új küszöbértéknél is jóval alacsonyabb.

6.4.3 SZÉLSŐSÉGES SZCENÁRIÓK

Az invazív EEG monitorozás érzékenységi vizsgálatát kiegészítettük olyan scenáriókkal, amelyekben egy vagy több paramétert az irodalmi adatoknak megfelelő szélsőértéken, vagy extrém módon megváltoztattunk (15. ábra).



15. ábra: Extrém scenáriók SEEG beavatkozás ICER-re gyakorolt hatása

Fontos kiemelni, hogy a legjelentősebb ICER változást a rohamozó és rohammentes állapotok hasznossági értékének azonossá tétele okozta, azonban ezen extrém esetben is a beavatkozás 5 376 000 forintos ICER érték mellett még mindig költséghatékonynak bizonyult. Az ICER 1 millió forint körüli emelkedésével járt a rohamozó állapot hasznosságának az enyhe, aura jellegű rohamszintjére történő emelése (QoL_DS_Slight_Seizure), valamint a gyógyszeres kezelésre jellemző visszaesések valószínűségének 0-ra csökkentése (P (MM_NO-Seizure RELAPSE)). Fontosnak tartottuk, azt a lehetőséget is megvizsgálni, amiben az elvégzett rezekciós műtét után a betegek gyógyszeres kezelése a műtét előtti szinten marad (PostOP_MM=DS_MM), ami 516 ezer forintos ICER emelkedést okozott. A beavatkozás

bevezetése utáni tanulási görbe modellezésére, külön-külön scenáriókban, a rezektív műtét mortalitását ($P(D_in_Res_SURG_100\%)$) megdupláztuk, a SEEG beavatkozáshoz tartozó komplikációk arányát megtízszereztük ($Cost_SEEG_Adv_Events_10X$) és a monitorozás időtartamát megdupláztuk, ami 9, 33 és 501 ezer forintos ICER növekedést eredményezett. Az epilepszia betegekre jellemző epilepszia miatti hirtelen halálozási eseményekből származó magasabb halálozási rátát megszüntetve ($Std_mort_ratios=1$) az ICER emelkedés 169 ezer forint. A temporális és extratemporális lokalizációjú EZ eltávolítása utáni rohammenteséget külön-külön lecsökkentve ($P(SEEGL_TL_EZ_SF=0.5000)$, $P(SEEGL_ETL_EZ_SF=0.25)$), 376 és 68 ezer forintos ICER növekedést tapasztalhatunk. A gyógyszeres kezelés eredményességének 8%-ról 30 %-ra történő emelése 73, míg a gyógyszeres kezelésre jellemző rohamozó állapotba történő visszaesés 0%-ra való csökkentése 908 000 forinttal növelte az ICER-t.

Az alap modellünkben alkalmazott SEEG eljárásra vonatkozó input paramétereket saját elemzésben validáltuk (Toth et al., 2019), és a modellünket ezen adatokkal is lefuttattuk. Az extratemporális lokalizációs ágon az átmeneti valószínűségek számértékének növekedése a várakozásoknak megfelelően csökkenti az ICER értékét 86 ezer forinttal.

Ahogy azt már leírtuk, a SEEG beavatkozást leíró modellünket, kiegészítettük egy a subdurális strip/grid beavatkozásokat összefoglaló kisebb modellel, amiben a SDG beavatkozásra jellemző adatokkal töltöttünk fel (eredményesség, biztonságosság). Ez a scenárió, az SDG beavatkozás gyengébb eredményességi adatai ellenére is 416 ezer forintos ICER csökkenést eredményezett, ami a beültetett elektródák alacsony költségének köszönhető.

6.5 AGGREGÁLT KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS

Az érzékenység vizsgálatot követően, az alap modell segítségével meghatároztuk az eljárás alkalmazása esetén várható aggregált és kasszánkénti költségvetési hatást, amit a modellből származó egy főre vetített költség-adatokat négyéves periódusra történő extrapolációjával valósítottunk meg. Az elemzésben két centrum (Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Pécsi Tudományegyetem Neurológiai és Idegsebészeti Klinikái) által végzett beavatkozások együttes hatását mutatjuk be. Az első évben centrumonként 12 beteg ellátása lehetséges a

jelenlegi kapacitásokat figyelembe véve. Ez a betegszám a 4. év végére megduplázódhat. Ennek megfelelően 24, 32, 40 és 48 beteggel számoltunk az első, második, harmadik és negyedik évben, amit a 12 hónapban egyenletes eloszlásban jelenítettünk meg. A négy év alatt összesen 144 beteggel kalkulálva, a becsült aggregált költségvetési hatás 1 065 233 000 forint (**5. táblázat**). Az elemzésben a kasszánkénti hatásvizsgálatot is elvégeztük, ami alapján a 4 év során bruttó 492 895 000 forint becsült többlet kiadás jelentkezik a tételes kasszában (nettó: 388 106 299 Ft), és 41 947 000 Ft forint becsült megtakarítás a gyógyszer kasszában.

	SEEG	SDG	Átlag
Aggregált költségvetési hatás	1 065 232 793 Ft	695 473 467 Ft	880 353 130 Ft
Tételes kassa (bruttó)	492 894 547 Ft	108 917 291 Ft	300 905 919 Ft
Tételes kassa (nettó)	388 105 943 Ft	85 761 646 Ft	236 933 795 Ft
Gyógyszer kassa	- 41 947 031 Ft	- 30 939 936 Ft	- 36 443 484 Ft

5. táblázat: Az iEEG beavatkozás költségvetési hatása. Az értékek SEEG és SDG beavatkozásokra külön-külön kiszámítva, feltételezve, hogy csak az egyik beavatkozást alkalmazzák. A megadott átlag azonos számú SEEG és SDG beavatkozás esetén az előző két oszlop számtani közepe.

A subdurális strip/grid elektródák modelljében azonos telítési sémát és betegszámot alkalmazva az aggregált költségvetési hatás 695 473 000 forint (**5. táblázat**). Ebből a tételes kasszában jelentkező többlet kiadás bruttó 108 917 000 forint (nettó: 85 761 417 Ft), míg 30 940 000 forint megtakarítás várható a gyógyszer kasszában modellünk predikciója alapján. Az itt megjelenített összegek az irodalmi adatokból, valamint az OKITI által végzett subdurális beavatkozásokból származó, átlagosan elektróda felhasználás – betegenként 13 mélyelektróda vagy betegenként minimálisan 34 kontakt pontot tartalmazó strip/grid elektróda – és a 2018 évben érvényes áradatok szorzatából származtattuk. A tételes kasszában jelentkező többlet kiadás mértéke jelentősen függ a beavatkozás során alkalmazott elektródák fajtájától és mennyiségétől is.

A jövőbeni eloszlások ismerete nélkül a költségvetési hatás pontosabb meghatározása csak közelítőleg lehetséges. Feltételezve, hogy az elvégzett beavatkozások kiegyenlítően

oszlanak meg a két elektróda típus között, a megadott költségvetési hatás átlagát vehetjük irányadónak, azaz megközelítőleg 880 000 000 forint aggregált költségvetési hatással számolhatunk, ami együtt jár a tételes kasszán mérhető bruttó 301 000 000 (nettó 237 000 000) forintos kiadási növekménnyel és megközelítőleg 36 500 000 forint megtakarítással a gyógyszerkasszán **(5. táblázat)**.

7 DISZKUSSZIÓ

Összegezve elmondhatjuk, hogy az iEEG beavatkozás ICER értéke mind az érzékenységi vizsgálatok mind az extrém scenáriók esetében jóval a költséghatékonysági küszöbérték alatt maradt, függetlenül attól, hogy a beavatkozás során milyen elektródát használunk, és a 2021 novemberében bekövetkezett szabályozási változás sem változtatta meg a beavatkozás költséghatékonysági státuszát. Mély agyi elektródok esetén az ICER érték 370 000 forinttal magasabb, mint subdurális elektródok használata esetén, de még így is 1,5 millió forint alatt marad. Ez az ICER érték a befogadási költséghatékonysági határszám egy hatoda, ami azt mutatja, hogy a beavatkozás magas bekerülési költségei mellett jelentős egészségnyereséget biztosíthat a megjelölt betegpopulációban. A beavatkozás által biztosított jelentős egészségnyereséget, 880 000 000 forint 4 évre vonatkoztatott aggregált költségvetési hatás ellenértékeként realizálhatjuk.

Ez a magas egészségnyereség 3 egymással többé-kevésbé összefüggő folyamat eredménye. Mindenekelőtt, az iEEG beavatkozás hatására kialakuló roham mentesség, azaz a beavatkozás eredményessége sokkal jobb, mint a jelenleg alkalmazott és ismert gyógyszeres kezelés. Másodsor, a rohamozó epilepszia betegek standardizált mortalitási rátája ötször magasabb, mint a rohammentes társaiké. Harmadsor, e két tényezőtől összeadódó hosszabb életevek magasabb hasznossági értékkel párosulnak rohammentes betegek esetében. Ennek a hármas hatásnak a fontosságát mutatja, hogy mind a szenzitivitási vizsgálat, mind pedig az extrém scenárió vizsgálata a hasznossági értékek kulcs-szerepét bizonyítja. Azonban, ahogy azt az extrém scenárió esetén bemutattuk, még azonos hasznossági értékek mellett is költséghatékonny a beavatkozás, amit a halálozási mutatókból származó életév nyereség biztosít.

Bár a SEEG és SDG beavatkozásokat kényszerűségből külön modellben elemeztük, mert megbízható irodalmi adatok nem álltak rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy kevert beültetés esetén milyen arányban és milyen eredményességgel alkalmazhatóak, de az extrém scenáriók és szenzitivitás vizsgálatok eredménye azt mutatja, hogy eredményességi mutató jelentős csökkenése esetén is költséghatékonny marad a beavatkozás.

Ezek alapján, a beavatkozás alkalmas az egészségügyi ellátórendszer hatékonyságának növelésére, mivel nagyobb erőforrás felhasználás mellett lényegesen nagyobb

egészségnyereséget biztosít. Továbbá a beavatkozás tüneti kezelést kiváltó oki terápia, ami a betegség vagy a panaszok kiváltó okának megszüntetésére irányulnak, amit EZ lokalizációja biztosít, és nem csupán a panaszok, tünetek mérséklését célozza, mint ahogy a komparátorként alkalmazott gyógyszeres kezelés.

A modellünk és elemzésünk alapján a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő már elismerte és megerősítette az iEEG beavatkozás gyógyszeres kezeléssel, mint komparátorral szembeni költséghatékonyágát a gyógyszerrezisztens, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében, ezzel támogatva az iEEG beavatkozás új eljárásként történő bevezetését a magyar térítési rendszerbe, és kezdeményezte két új DRG kód létrehozását.

7.1 A MODELL ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK LIMITÁCIÓI

Ismét kiemeljük, hogy a rendelkezésre álló adatok a bizonyítékok besorolása alapján 2b vagy alacsonyabb kategóriába tartoznak (Burns et al., 2011), azaz legjobb esetben is jól kivitelezett eset-kontroll vizsgálat vagy obszervációs vizsgálatok eredményeit használtuk. Azonban figyelembe véve azt a tényt, hogy a sebészeti és invazív eljárások esetén a randomizált klinikai vizsgálatok száma a beavatkozás tulajdonságaiból adódóan ritka, akkor láthatjuk, hogy a lehetőségekhez mérten jó bizonyítékokat tudtunk alkalmazni. A megjelent metaanalízisek használhatóságát jelentősen csökkentti a heterogenitási mutatójuk, valamint az a tény, hogy a kis elemszámú negatív hatást mutató tanulmányok nem kerülnek publikálásra, amit az általunk vizsgált metaanalízisek Forest plot-ja is alátámasztott (Forest plot for publication bias).

A döntéstámogatási elemzésekben alkalmazott modellezési eljárásoknak egyik legnagyobb előnye és hátránya is egyben, hogy különböző forrásokból származó adatokat felhasználva, hosszútávú előrejelzést adhat a rendelkezésre álló adatok extrapolációjával. Azonban, ehhez nagy körültekintéssel kell kiválasztani az elemzésbe bevonható tanulmányok és adatok körét, valamint a valóságnak megfelelő következtetések érdekében számos megszorítással kell élni, ami a modell általánosíthatóságát csökkenti.

A modellünk előzményének tekinthető Burch et al. (2012) által leírt modellt, további új adatokkal és kezelési lehetőségekkel egészítettük ki, ami a mi modellünket alkalmassá teszi,

hogy az iEEG módszerek széles spektrumát elemezhesük, valamint lehetőséget biztosít további tesztek és vizsgálati modalitások beépítésére.

Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy ezen bővítés-megszorító feltételek bevezetését is jelentette, ami a modell eredményeinek limitáló tényezője is egyben. Az általunk alkalmazott megkötések a következők:

- Valamennyi beteg teljesen együttműködő, és aláveti magát az invazív eljárásoknak, további bizonytalanságok nélkül. Ennek megfelelően a iEEG ágon a betegek 100% alkalmas a vizsgálatra, és az invazív beavatkozás előtt nincs lemorzsolódás.
- A modell alapjaiban Choi et al., 2008, és Burch et al., 2012 munkáira épül, amit az adaptáció miatt új adatokkal egészítettünk ki, így valamennyi általuk megadott limitációt érvényesnek tekintünk saját munkák esetén is. Ezeket a limitációkat többször bemutattuk, többségében a rendelkezésre álló adatok illeszthetőségét szolgálják, kiegészítve a betegpopuláció szigorú megkötésével.
- Az azonosított metaanalízisek (Hotan et al., 2016; Mullin et al., 2016) a feltárt ellentmondások miatt főleg a modell szerkezetének kialakításában használtuk, míg az adatokat egyedi tanulmányokból emeltük ki, ahol a betegpopuláció, a klinikai kimenet, az elemszám és az utánkövetés is megfelelő volt.
- A iEEG beavatkozás és a rezektív műtét mortalitási arányszáma temporális és extra-temporális EZ lokalizáció esetén azonos.
- Az egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően az iEEG beavatkozás elemzése szempontjából, a kezdeti befektetéseket nem vizsgáltuk, feltételezve, hogy valamennyi szükséges feltétel a beavatkozás elvégzéséhez adott. Valamennyi felmerülő költség ennek megfelelően határköltségnek tekintendő.
- A beavatkozás elvégzéséhez szükséges szakemberek és tudás, többletkapacitás keretében rendelkezésre áll, így tanulási görbét az alap modell esetén nem építettünk be.
- A hosszú távú Markov modell esetén azon iEEG páciensek, akik rohammentes állapotba kerülnek 1 év elteltével a klinikai protokolloknak megfelelően elhagyhatják az antiepileptikumait (AED), amit a csökkent gyógyszerfogyasztási költségek használatába építettünk be.

- Az AED-k elhagyása nem változtatja meg standardizált mortalitási rátát, és az AED-t szedő roham mentes betegekkel megegyező átmeneti valószínűségek jellemzik ezt az egészségi állapotot is.
- A különböző tanulmányokban alkalmazott mintaszám reprezentatívnak tekinthető a populációt illetően, és alkalmazható a hazai betegpopuláció esetében is.

7.2 A BEAVATKOZÁS BEVEZETÉSÉNEK TÁRSADALMI VETÜLETEI

Az epilepszia az egyik leggyakrabban előforduló neurológiai rendellenesség, ami a betegségre jellemző rohamok miatt a mai napig stigmatizáló kórkép az epilepszia betegek számára. Ma Magyarországon 50-60 ezer ember él epilepszia diagnózissal, ám a betegséggel érintettek száma ennél jóval magasabb, mivel a költségek és a betegség következményeit legalább részben a hozzátartozók viselik.

A magyarországi betegség terhet Péntek Márta et al. (2013) mérték fel. Arra következtetésre jutottak, hogy az egy betegre jutó éves társadalmi költség átlaga 679 397 forint (SD=911 783 Forint,) amiből a direkt egészségügyi, a direkt nem egészségügyi és indirekt költségek közötti megoszlás 33%, 18%, illetve 49% volt. Legjelentősebb tételt az indirekt költségek teszik ki, amit a rokkantnyugdíj és táppénz miatti munkából való kiesés költségeivel azonosítottak. Ha csoportbontást alkalmazunk, akkor az elmúlt egy évben legalább egy rohamot átélő betegek költsége jóval magasabb, 935 481 forint, amiből 473 065 forint (50,5%) az indirekt költség.

A beavatkozás bevezetésével, így nem csak a direkt és indirekt egészségügyi költségek mérsékelhetők, hanem jelentős társadalmi haszonnal is számolhatunk. Modellünk azonban a befogadás kritériumainak megfelelően ezen társadalmi nézőpontból fontos költségeket nem tartalmazza, a nyereségnek mindössze a nagyságrendjét adhatjuk meg. A jelenlegi költségeket felhasználva, két centrum esetén, centrumonként évi 12 beteggel számolva ez a társadalmi haszon 10 évre vetítve diszkontálva 393 502 000 forint, ami a terápia minimális hasznosítása esetén keletkezik új centrumok bevonása nélkül a jelenlegi kapacitásokat alapul véve. Ebből jól látható, hogy a beavatkozás finanszírozásba történő befogadása az egészségügyi ellátórendszeren kívül jelentős társadalmi hasznot is hordozhat.

7.3 AZ ÚJ BEAVATKOZÁS KLINIKAI GYAKORLATBA TÖRTÉNŐ BEVEZETÉSÉNEK ALTERNATÍV MEGOLDÁSA

Bár a modellünk és a benyújtott teljes egészség-gazdaságtani elemzésünk alapján a NEAK költséghatékonyan ítélte a beavatkozást és ezzel támogatta az iEEG beavatkozás új eljárásként történő bevezetését a magyar térítési rendszerbe, a valóságban a beavatkozás a mai napig csak egyedi méltányosság keretében vehető igénybe.

Véleményünk szerint, ennek legfőbb oka, hogy az orvostechnikai eszközök HTA elemzése során még éretlen formában lévő hatásossági vagy eredményességi bizonyítékokra kell támaszkodni. Az információ hiány oka először is az, hogy a szabályozó hatóságok nem tették korábban kötelezővé azt, hogy az orvostechnikai eszközök esetében is randomizált kontrolált vizsgálatokat a hatásossági és biztonságossági eredmények meghatározásához. Másodszor, ha rendelkezésre is randomizált vizsgálat ezek nem rendelkeznek megfelelő statisztikai erővel a bevont betegek alacsony száma miatt. Végül de nem utolsó sorban pedig az orvostechnikai eszközök elsősorban a korai alkalmazónak (adopter) számító magas jövedelmű országokban nagyon gyorsan bevezetésre kerülnek, gyakran a klinikai vizsgálat befejezése vagy még az elkezdése előtt.

Ennek megfelelően, a 2021-ben és 2022-ben megjelent cikkeinkben azt ajánljuk, hogy a kései adopter országok, mint hazánk is, az ilyen nagyértékű orvostechnikai eszközök bevezetésénél alkalmazzunk feltételes befogadási eljárást (CED scheme, coverage with evidence development scheme), amiben egy meghatározott betegpopulációban meghatározott véges időtávon finanszírozzuk a beavatkozás és orvostechnikai eszköz költségeit, amíg megfelelő mennyiségű bizonyítékot keletkezik a beavatkozás költséghatékonyságát és a finanszírozási rendszerbe történő végleges befogadását illetően (Daubner-Bendes et al., 2021; Sandor Kovács et al., 2022). Illetve ésszerű lehetne, hogy Magyarország a hozzá hasonló betegpopulációval és egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező szomszédos országokkal együttműködve új CED eljárást indítson, az iEEG eredményességének megerősítése érdekében. A közösen kialakított CED eljárás esetén a nemzeti HTA döntéshozatal a közös CED-rendszerben gyűjtött összesített egészségügyi eredményadatokon alapulhatna, amelyeket egy közös adatbázisban tárolnak és hozzáférhetővé tesznek a résztvevő országok számára. A rendszerből származó adatok alapján a döntést a helyi HTA irányelveknek megfelelően lehetne kialakítani, ami lehetőséget teremtene arra is, hogy országonként eltérő, pozitív vagy akár negatív befogadási döntés születhessen (Sandor Kovács et al., 2022).

A CED eljárás bevezetésével, lehetőség nyílna arra, hogy az iEEG-hez hasonló drága és az eredményessége tekintetében viszonylag éretlen bizonyítékokkal rendelkező beavatkozások esetén, hogy a kielégítetlen egészségügyi szükségletet, jelen esetben az epilepszia sebészeti beavatkozást megelőző monitorozási eljárás iráni igényt, csökkenteni lehessen, akár a gazdagabb

nyugat-európai országokkal azonos időben, vagy csak kissé elmaradva tőlük. Továbbá ez a rendszer lehetőséget teremtene arra, hogy az egészségügyi rendszer szűkös erőforrásaiból csak a szükséges minimumot használjuk, és ha a kezelés a hazai viszonyok között nem költséghatékony akkor a végleges finanszírozási döntés megváltoztatására.

8 ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Az értekezésben bemutatott kutatás során a célkitűzésben részletezett kérdésekre kerestük a válaszokat. Az elvégzett vizsgálatainkból levont következtetések alapján az alábbi új tudományos eredményekre jutottunk:

1. Magyarországon a gyógyszerrezisztens, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében a sztenderdként alkalmazott gyógyszeres terápiánál az invazív EEG monitorozási technológiák a rohammentes kimenetelt vizsgálva eredményesebbnek tekinthető, és a komplikációk aránya is alacsonyabb.
2. Meghatároztuk az iEEG, beavatkozás erőforrás-felhasználását és önköltségét a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Neurológiai, valamint Idegsebészeti Klinikáin elvégzett tételes adatgyűjtés során.
3. Bizonyítottuk, hogy Magyarországon a magyar költségstruktúrát és terápiás gyakorlatot alapul véve az az iEEG, beavatkozás, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében a sztenderdként alkalmazott gyógyszeres kezeléssel, mint komparátorral összevetve költséghatékony.
4. Ez az ICER érték a befogadási költséghatékonysági határszám egy hatoda, ami azt mutatja, hogy a beavatkozás magas bekerülési költségei mellett jelentős egészségnyereséget biztosíthat a megjelölt betegpopulációban
5. Továbbá bemutattuk, hogy az iEEG beavatkozás ICER értéke mind az érzékenységi vizsgálatok mind az extrém scenáriók esetében jóval a költséghatékonysági küszöbérték alatt marad.
6. A szakmai irányelv 2021-es megújítása során a kutatócsoportunk ajánlásával összhangban, a költséghatékonysági küszöbértékre vonatkozóan új szabályozási keretrendszer került kialakításra. Ebben a rendszerben az új egészségügyi technológia költséghatékonyságának megítéléséhez az elérhető relatív egészségnyereséget kifejező többlet egészségnyereségi mutatót (TEM) kell kiszámítani, az inkrementális diszkontált QALY és a vizsgált egészségügyi technológia által elérhető diszkontált QALY aránya alapján.
7. Végül bemutattuk, hogy az iEEG, beavatkozás az új egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelő keretrendszerben is költséghatékony.

9 KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki dr. Zemplényi Antal Tamásnak és Botz Lajos professzor úrnak, témavezetőimnek, mindazért a segítségért, amit doktori munkám során kaptam tőlük. Hasznos tanácsaiknak, olykor kritikus, de mindenkor építő, a munkámat segítő észrevételeiknek meghatározó szerepe volt a kutatásomban, illetve a disszertációm elkészítésében.

Köszönöm Kaló Zoltán professzor úrnak, hogy előadásaival olyan módon mutatta be az egészség-gazdaságtan és azon belül az egészségügyi technológiaértékelés világát, ami a mai napig meghatározza szakmai érdeklődésemet.

Köszönöm kutatótársaimnak, Tóth Mártonnak, Janszky Józsefnek, Dóczi Tamásnak és másoknak a kutatómunka során adott hasznos szakmai tanácsaikat és észrevételeiket.

Köszönöm édesanyámnak és néhai édesapámnak, akik szeretetükkel, folyamatos szülői támogatásukkal és példamutatásukkal segítettek abban, hogy megfelelő célokat tűzzek ki és valósítsak meg.

Köszönöm feleségemnek, Áginak és gyermekeimnek, Marcellnek és Vencelnek, amiért biztosították számomra azt a biztos családi háttérrel, ami lehetővé tette, hogy a kutatómunkámat megvalósíthassam.

10 IRODALOMJEGYZÉK

- Alarcón, G., Valentín, a, Watt, C., Selway, R.P., Lacruz, M.E., Elwes, R.D.C., Jarosz, J.M., Honavar, M., Brunhuber, F., Mullatti, N., Bodi, I., Salinas, M., Binnie, C.D., Polkey, C.E., 2006. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 474–480. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.077289>
- Angelis, A., Lange, A., Kanavos, P., 2018. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *European Journal of Health Economics* 19, 123–152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
- Arya, R., Mangano, F.T., Horn, P.S., Holland, K.D., Rose, D.F., Glauser, T.A., 2013. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 54, 828–839. <https://doi.org/10.1111/epi.12073>
- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelv, 2008. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról (1. módosított változat).
- Badó, K., Boros, J., Feldmann, K., Ferencz-Kis, I., Györke, J., Kovács, F., Páll, S., Pásztorné Stokker, E., Pruzsinszki, J., Szabó, Z.K., Olvasószerkesztő (Eds.), 2014. Egészségügyi statisztikai évkönyv, 2014 Yearbook of Health Statistics 2014. Központi Statisztikai Hivatal/Vukovich Gabriella Főosztályvezető, Budapest.
- Banerjee, P.N., Filippi, D., Hauser, W.A., 2009. The descriptive epidemiology of epilepsy - a review. *Epilepsy Research* 85, 31–45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>.The
- Barton, P., Bryan, S., Robinson, S., 2004. Modelling in the economic evaluation of health care: Selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research and Policy* 9, 110–118. <https://doi.org/10.1258/135581904322987535>
- Behr, C., Goltzene, M.A., Kosmalki, G., Hirsch, E., Ryvlin, P., 2016. Epidemiology of epilepsy. *Revue Neurologique* 172, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003>

- Bódiné Vajda, G., Kassay, L., Lakatos, I., Éva, V., Varga, É. (Eds.), 2014. Magyar statisztikai évkönyv, 2014; Statistical Yearbook of Hungary, 2014. Központi Statisztikai Hivatal; Hungarian Central Statistical Office, Budapest.
- Brennan, A., Chick, S.E., Davies, R., 2006. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Economics* 15, 1295–1310. <https://doi.org/10.1002/hec.1148>
- Bulacio, J.C., Jehi, L., Wong, C., Gonzalez-Martinez, J., Kotagal, P., Nair, D., Najm, I., Bingaman, W., 2012. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia* 53, 1722–1730. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03633.x>
- Burch, J., Hinde, S., Palmer, S., Beyer, F., Minton, J., Marson, A., Wiesmann, U., Woolcott, N., Soares, M., 2012. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: A systematic review and decision-analytical model. *Health Technology Assessment* 16, 1–163. <https://doi.org/10.3310/hta16340>
- Burns, P.B., Rohrich, R.J., Chung, K.C., 2011. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery* 128, 305–310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>
- Callaghan, B., Choi, H., Schlesinger, M., Rodemer, W., Pollard, J., Hesdorffer, D.C., Hauser, W.A., French, J., 2014. Increased mortality persists in an adult drug-resistant epilepsy prevalence cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85, 1084–1090. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307074>
- Caro, J.J., Briggs, A.H., Siebert, U., Kuntz, K.M., 2012. Modeling good research practices - Overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value in Health* 15, 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.012>
- Cascino, G.D., Garcia, P., Wilterdink, J.L., 2017. Surgical treatment of epilepsy in adults [WWW Document]. URL <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy>

surgery&source=search_result&selectedTitle=1~44&usage_type=default&display_rank=1#H2957579 (accessed 11.1.18).

- Chapman, K., Wyllie, E., Najm, I., Ruggieri, P., Bingaman, W., Lu, J., Kotagal, P., Lachhwani, D., Dinner, D., Lu, H.O., 2005. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI 710–713. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.026757>
- Choi, H., Hayat, M.J., Zhang, R., Hirsch, L.J., Bazil, C.W., Mendiratta, A., Kato, K., Javed, A., Legge, A.W., Buchsbaum, R., Resor, S., Heiman, G.A., 2016. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia* 57, 1152–1160. <https://doi.org/10.1111/epi.13406>
- Choi, H., Heiman, G., Pandis, D., Cantero, J., Resor, S.R., Gilliam, F.G., Hauser, W.A., 2008a. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: A cohort study. *Epilepsia* 49, 1440–1445. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01601.x>
- Choi, H., Heiman, G.A., Munger Clary, H., Etienne, M., Resor, S.R., Hauser, W.A., 2011. Seizure remission in adults with long-standing intractable epilepsy: An extended follow-up. *Epilepsy Research* 93, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.11.005>
- Choi, H., Sell, R.L., Lenert, L., Muennig, P., Goodman, R.R., Gilliam, F.G., Wong, J.B., 2008b. Epilepsy Surgery for Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA* 300, 2497. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.771>
- Claxton, K., Sculpher, M., Drummond, M., 2002. Viewpoint A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). *Lancet* 360, 711–715. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09832-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09832-X)
- Cohen-Gadol, A.A., Wilhelmi, B.G., Collignon, F., White, J.B., Britton, J.W., Cambier, D.M., Christianson, T.J., Marsh, W.R., Meyer, F.B., Cascino, G.D., 2006. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 104, 513–524. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.513>
- Daubner-Bendes, R., Kovács, S., Niewada, M., Huic, M., Drummond, M., Ciani, O., Blankart, C.R., Mandrik, O., Torbica, A., Yfantopoulos, J., Petrova, G., Holownia-Voloskova, M., Taylor, R.S., Al, M., Piniashko, O., Lorenzovici, L., Tarricone, R., Zemplényi, A., Kaló, Z., 2021. Quo Vadis HTA for Medical Devices in Central and Eastern Europe?

Recommendations to Address Methodological Challenges. *Frontiers in Public Health* 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.612410>

de Kinderen, R.J.A., Wijnen, B.F.M., van Breukelen, G., Postulart, D., Majoie, M.H.J.M., Aldenkamp, A.P., Evers, S.M.A.A., 2016. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Research*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.005>

Devaux, B., Chassoux, F., Guenot, M., Haegelen, C., Bartolomei, F., Rougier, A., Bourgeois, M., Colnat-Coulbois, S., Bulteau, C., Sol, J.C., Kherli, P., Geffredo, S., Reyns, N., Vinchon, M., Proust, F., Masnou, P., Dupont, S., Chabardes, S., Coubes, P., 2008. La chirurgie de l'épilepsie en France. Évaluation de l'activité. *Neurochirurgie* 54, 453–465. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.041>

Drummond, M.F., Schwartz, J.S., Jönsson, B., Luce, B.R., Neumann, P.J., Siebert, U., Sullivan, S.D., 2008. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. <https://doi.org/10.1017/S0266462308080343>

Elger, C.E., Schmidt, D., 2008. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy and Behavior* 12, 501–539. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.003>

Elsharkawy, A.E., Alabbasi, A.H., Pannek, H., Oppel, F., Schulz, R., Hoppe, M., Hamad, A.P., Nayel, M., Issa, A., Ebner, A., 2009. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 110, 1135–1146. <https://doi.org/10.3171/2008.6.JNS17613>

Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2017. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről.

Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2021. Egészségügyi szakmai irányelv –Az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez (2021). Budapest.

- Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok), 2017. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról.
- Engel, J., 2016. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 87, 2483–2489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003407>
- Engel, J.J., van Ness, P., Rasmussen, T., Ojemann, L., 1993. Outcome with respect to epileptic seizures., in: Jr., E.J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press, New York, pp. 609–621.
- Eusebi, P., 2013. Diagnostic Accuracy Measures 267–272. <https://doi.org/10.1159/000353863>
- French, J.A., 2007. Refractory epilepsy: Clinical overview. *Epilepsia* 48, 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>
- Gonzalez-Martinez, J., Mullin, J., Vadera, S., Bulacio, J., Hughes, G., Jones, S., Enatsu, R., Najm, I., 2014. Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *J Neurosurg* 120, 639–44. <https://doi.org/10.3171/2013.11.JNS13635>
- Goodman, C.S., 2014. HTA101 Introduction to Health technology assessment. The Lewin Group.
- Hedegård, E., Bjellvi, J., Edelvik, A., Rydenhag, B., Flink, R., Malmgren, K., 2014. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: A prospective population-based observational study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 85, 716–720. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306465>
- Hinde, S., Soares, M., Burch, J., Marson, A., Woolacott, N., Palmer, S., 2014. The added clinical and economic value of diagnostic testing for epilepsy surgery. *Epilepsy Research* 108, 775–781. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.002>
- Hotan, G.C., Struck, A.F., Bianchi, M.T., Eskandar, E.N., Cole, A.J., Westover, M.B., 2016. Decision analysis of intracranial monitoring in non-lesional epilepsy. *Seizure* 40, 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.010>
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoux, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clémenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmueller, G., Gilard, V., Guenot, M., Job-Chapron, A.S., Landré, E., Lebas, A., Maillard, L., McGonigal,

- A., Minotti, L., Montavont, A., Navarro, V., Nica, A., Reyns, N., Scholly, J., Sol, J.C., Szurhaj, W., Trebuchon, A., Tyvaert, L., Valenti-Hirsch, M.P., Valton, L., Vignal, J.P., Sauleau, P., 2018. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique* 48, 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>
- Jeha, Lara E, Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-walsh, P., Lu, H., 2007. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery 574–584. <https://doi.org/10.1093/brain/awl364>
- Jeha, Lara E., Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-Walsh, P., Lüders, H., 2007. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 130, 574–584. <https://doi.org/10.1093/brain/awl364>
- Kelly, K.M., Chung, S.S., 2011. Surgical Treatment for Refractory Epilepsy: Review of Patient Evaluation and Surgical Options. *Epilepsy Research and Treatment* 2011, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/303624>
- Kobulashvili, T., Höfler, J., Dobesberger, J., Ernst, F., Ryvlin, P., Cross, J.H., Braun, K., Dimova, P., Francione, S., Hecimovic, H., Helmstaedter, C., Kimiskidis, V.K., Lossius, M.I., Malmgren, K., Marusic, P., Steinhoff, B.J., Boon, P., Craiu, D., Delanty, N., Fabo, D., Gil-Nagel, A., Guekht, A., Hirsch, E., Kalviainen, R., Mameniskienė, R., Özkara, Ç., Seeck, M., Rubboli, G., Krsek, P., Rheims, S., Trinka, E., 2016. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure* 38, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.03.009>
- Kotsopoulos, I.A.W., van Merode, T., Kessels, F.G.H., de Krom, M.C.T.F.M., Knottnerus, J.A., 2002. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 43, 1402–1409. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x>
- Kovács, Sandor, Kaló, Z., Daubner-Bendes, R., Kolasa, K., Hren, R., Tesar, T., Reckers-Droog, V., Brouwer, W., Federici, C., Drummond, M., Zemplényi, A.T., 2022. Implementation of coverage with evidence development schemes for medical devices: A decision tool for late technology adopter countries. *Health Economics*. <https://doi.org/10.1002/hec.4504>

- Kovács, Sándor, Németh, B., Erdősi, D., Brodszky, V., Boncz, I., Kaló, Z., Zemplényi, A., 2022. Should Hungary Pay More for a QALY Gain than Higher-Income Western European Countries? *Applied Health Economics and Health Policy*. <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00710-z>
- Kovács, S., Tóth, M., Janszky, J., Dóczi, T., Fabó, D., Boncz, I., Botz, L., Zemplényi, A., 2021. Cost-effectiveness analysis of invasive EEG monitoring in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 114. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107488>
- Kristensen, F.B., Sigmund, H., 2007. *Health technology assessment handbook, Health Technology Assessment*.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Hauser, W.A., Mathern, G., Moshé, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J., 2010. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51, 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Kwan, P., Brodie, M.J., 2000. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342, 314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- Kwan, P., Leung, T.W., 2007. Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring. *Medical Practice* 13, 228–230.
- Kwan, P., Schachter, S.C., Brodie, M.J., 2011. Drug-Resistant Epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 919–926. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>
- Lee, S.K., Lee, S.Y., Kim, K.K., Hong, K.S., Lee, D.S., Chung, C.K., 2005. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Annals of Neurology* 58, 525–532. <https://doi.org/10.1002/ana.20569>
- Lerner, J.T., Salamon, N., Hauptman, J.S., Velasco, T.R., Hemb, M., Wu, J.Y., Sankar, R., Donald Shields, W., Engel, J., Fried, I., Cepeda, C., Andre, V.M., Levine, M.S., Miyata, H., Yong, W.H., Vinters, H. V., Mathern, G.W., 2009. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 50, 1310–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>

- Lüders, H.O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., Bingman, W., 2006. The epileptogenic zone: General principles. *Epileptic Disorders* 8, 1–9.
- MacDougall, K.W., Burneo, J.G., McLachlan, R.S., Steven, D.A., 2009. Outcome of epilepsy surgery in patients investigated with subdural electrodes. *Epilepsy Research* 85, 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.014>
- Magyar Epilepszia Liga, 2008. Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról.
- Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., Kim, L., Gamble, C., Chadwick, D., 2005. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet* 365, 2007–2013. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9)
- Miller, D.K., Homan, S.M., 1994. Determining Transition Probabilities: Confusion and Suggestions. *Medical Decision Making* 14, 52–58. <https://doi.org/10.1177/0272989X9401400107>
- Mueller, M., D’Addario, M., Egger, M., Cevallos, M., Dekkers, O., Mugglin, C., Scott, P., 2018. Methods to systematically review and meta-analyse observational studies: A systematic scoping review of recommendations. *BMC Medical Research Methodology* 18, 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0495-9>
- Mula, M., Cock, H.R., 2015. More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy. *European Journal of Neurology* 22, 24–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>
- Mullin, J.P., Sexton, D., Al-Omar, S., Bingaman, W., Gonzalez-Martinez, J., 2016a. Outcomes of Subdural Grid Electrode Monitoring in the Stereoelectroencephalography Era. *World Neurosurgery* 89, 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.034>
- Mullin, J.P., Shriver, M., Alomar, S., Najm, I., Bulacio, J., Chauvel, P., Gonzalez-Martinez, J., 2016b. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereoelectroencephalography-related complications. *Epilepsia* 57, 386–401. <https://doi.org/10.1111/epi.13298>
- Murad, M., Asi, N., Alsawas, M., Alahdab, F., 2016. EBM - New Evidence Pyramid. *Evidence Based Medicine* 21, 125–126. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>

- National Institute for Health and Care Excellence, 2018. Epilepsies : diagnosis and management.
- Newhouse, J.P., 1992. Medical care costs: how much welfare loss? *The Journal of Economic Perspectives*. <https://doi.org/10.1257/jep.6.3.3>
- Nordli, D.R., 2006. Usefulness of Video-EEG Monitoring 47, 26–30. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00656.x>
- Oberfrank, F., Donka-Verebes, É., Boncz, I., 2013. Health Insurance Cost of Epilepsy in Hungary_ A Cost of Illness Study. *Value in Health* 16, A546. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1398>
- Olariu, E., Cadwell, K., Fox, D., Hancock, E., Trueman, D., Ratcliffe, M., Grieve, R., Chevrou-Severac, H., 2016. Recommendations for the Calculation of Transition Probabilities in Markov Cohort Models: a Targeted Literature Review. *Value in Health* 19, A373. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.155>
- Péntek, M., Bereczki, D., Gulácsi, L., Mikudina, B., Arányi, Z., Juhos, V., Baji, P., Brodszky, V., 2013. [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyogyaszati szemle* 66, 251–61.
- Remy, S., Beck, H., 2006a. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy 18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>
- Remy, S., Beck, H., 2006b. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 129, 18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>
- Rosen, R., Gabbay, J., 1999. Linking health technology assessment to practice. *BMJ : British Medical Journal* 319, 1292. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7220.1292>
- Rousseau, M.J., Evans, J.C., 2017. Key statistical assumptions and methods in one-arm meta-analyses with binary endpoints and low event rates, including a real-life example in the area of endoscopic colonic stenting. *Cogent Medicine* 4, 1–7. <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1334318>
- Sailer, A.M., van Zwam, W.H., Wildberger, J.E., Janneke P.C, G., 2015. Cost-effectiveness modelling in diagnostic imaging: a stepwise approach. *European Radiology* 25, 3629–3637. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3770-8>

- Serletis, D., Bulacio, J.C., Bingaman, W.E., Najm, I.M., Gonzalez-Martinez, J.A., 2014. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J Neurosurg* 121, 1239–1246. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132306>
- Shah, A., Mittal, S., 2014. Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning. *Ann Indian Acad Neurol* 17, 89. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128668>
- Siebert, U., Alagoz, O., Bayoumi, A.M., Jahn, B., Owens, D.K., Cohen, D.J., Kuntz, K.M., 2012. State-transition modeling: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-3. *Value in Health* 15, 812–820. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.014>
- Sonnenberg, F.A., Beck, J.R., 1993. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making* 13, 322–338. <https://doi.org/10.1177/0272989X9301300409>
- Spencer, S., Huh, L., 2008. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology* 7, 525–537. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70109-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70109-1)
- Taplin, A.L.M., de Pestors, A., Brunner, P., Hermes, D., Dalfino, J.C., Adamo, M.A., Ritaccio, A.L., Schalk, G., 2016. Intraoperative mapping of expressive language cortex using passive real-time electrocorticography. *Epilepsy and Behavior Case Reports* 5, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2016.03.003>
- Taussig, D., Chipaux, M., Lebas, A., Fohlen, M., Bulteau, C., Ternier, J., Ferrand-Sorbets, S., Delalande, O., Dorfmueller, G., 2014. Stereo-electroencephalography (SEEG) in 65 children: An effective and safe diagnostic method for pre-surgical diagnosis, independent of age. *Epileptic Disorders* 16, 280–295. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0679>
- Téllez-Zenteno, J.F., Ronquillo, L.H., Moien-Afshari, F., Wiebe, S., 2010. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research* 89, 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007>
- Toth, M., Papp, K.S., Gede, N., Farkas, K., Kovacs, S., Isnard, J., Hagiwara, K., Gyimesi, C., Kuperczko, D., Doczi, T., Janszky, J., 2019. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 70, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.022>

- Vadera, S., Mullin, J., Bulacio, J., Najm, I., Bingaman, W., Gonzalez-Martinez, J., 2013. Stereoelectroencephalography following subdural grid placement for difficult to localize epilepsy. *Neurosurgery* 72, 723–729. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318285b4ae>
- Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M., 2001. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine* 345, 311–318. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>
- Yang, M., Ma, Y., Li, W., Shi, X., Hou, Z., An, N., Zhang, C., Liu, L., Yang, H., Zhang, D., Liu, S., 2017. A Retrospective Analysis of Stereoelectroencephalography and Subdural Electroencephalography for Preoperative Evaluation of Intractable Epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 95, 13–20. <https://doi.org/10.1159/000453275>

11 PUBLIKÁCIÓS LISTA

11.1 A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

11.1.1 TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- KOVACS, S., TOTH, M., JANSZKY, J., DOCZI, T., FABO, D., BONCZ, I., BOTZ, L. & ZEMPLÉNYI, A. 2021. Cost-effectiveness analysis of invasive EEG monitoring in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 114, 107488.
- TOTH, M., PAPP, K. S., GEDE, N., FARKAS, K., KOVACS, S., ISNARD, J., HAGIWARA, K., GYIMESI, C., KUPERCZKO, D., DOCZI, T. & JANSZKY, J. 2019. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 70, 12-19.
- KOVÁCS, S., NÉMETH, B., ERDŐSI, D., BRODSZKY, V., BONCZ, I., KALÓ, Z. & ZEMPLÉNYI, A. 2022. Should Hungary Pay More for a QALY Gain than Higher-Income Western European Countries? *Applied Health Economics and Health Policy*.

11.1.2 KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

- KOVÁCS, S., ERDŐSI, D., NÉMETH, B. & ZEMPLÉNYI, A. 2020. PNS25 MULTI-LEVEL Cost-Effectiveness Thresholds in Europe - Results of a Systematic Literature Review and Supplementary Research. *Value in Health*, 23.
- KOVÁCS, S., FABÓ, D., TÓTH, M., BONCZ, I. & ZEMPLÉNYI, A. 2018. Pmd63 - Potential Long-Term Savings Resulted from the Introduction of Invasive Eeg Monitoring as a Preoperative Diagnostic Procedure in Epilepsy Surgery in Hungary. *Value in Health*, 21.

11.2 EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

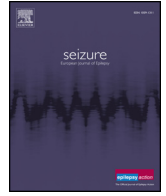
11.2.1 TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- DAUBNER-BENDES, R., KOVACS, S., NIEWADA, M., HUIC, M., DRUMMOND, M., CIANI, O., BLANKART, C. R., MANDRIK, O., TORBICA, A., YFANTOPOULOS, J., PETROVA, G., HOLOWNIA-VOLOSKOVA, M., TAYLOR, R. S., AL, M., PINIAZHKO, O., LORENZOVICI, L., TARRICONE, R., ZEMPLÉNYI, A. & KALO, Z. 2020. Quo Vadis HTA for Medical Devices in Central and Eastern Europe? Recommendations to Address Methodological Challenges. *Front Public Health*, 8, 612410.
- DRUMMOND, M., FEDERICI, C., RECKERS-DROOG, V., TORBICA, A., BLANKART, C. R., CIANI, O., KALÓ, Z., KOVÁCS, S. & BROUWER, W. 2022. Coverage with evidence development for medical devices in Europe: Can practice meet theory? *Health Economics*.
- FEDERICI, C., RECKERS-DROOG, V., CIANI, O., DAMS, F., GRIGORE, B., KALO, Z., KOVACS, S., SHATROV, K., BROUWER, W. & DRUMMOND, M. 2021. Coverage

- with evidence development schemes for medical devices in Europe: characteristics and challenges. *Eur J Health Econ.*
- INOTAI, A., ÁGH, T., MARIS, R., ERDŐSI, D., KOVÁCS, S., KALÓ, Z. & SENKUS, E. 2021. Systematic review of real-world studies evaluating the impact of medication non-adherence to endocrine therapies on hard clinical endpoints in patients with non-metastatic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 100.
- KOVACS, S., KALO, Z., DAUBNER-BENDES, R., KOLASA, K., HREN, R., TESAR, T., RECKERS-DROOG, V., BROUWER, W., FEDERICI, C., DRUMMOND, M. & ZEMPLÉNYI, A. T. 2022. Implementation of coverage with evidence development schemes for medical devices: A decision tool for late technology adopter countries. *Health Economics*.
- PONGIGLIONE, B., TORBICA, A., BLOMMESTEIN, H., DE GROOT, S., CIANI, O., WALKER, S., DAMS, F., BLANKART, R., MOLLENKAMP, M., KOVACS, S., TARRICONE, R. & DRUMMOND, M. 2021. Do existing real-world data sources generate suitable evidence for the HTA of medical devices in Europe? Mapping and critical appraisal. *Int J Technol Assess Health Care*, 37, e62.
- VAJDA, P., RICHTER, K., BODROGI, Z., VIDA, R. G., BOTZ, L., KOVACS, S., ZEMPLÉNYI, A., BELLA, R. & FITTLER, A. 2021. Survey of workflow and cost implications of decommissioning regarding the Falsified Medicines Directive in Hungarian hospital pharmacies. *BMJ Open*, 11, e047193.
- ZEMPLÉNYI, A., JOZWIAK-HAGYMASY, J., KOVACS, S., ERDOSI, D., BONCZ, I., TENYI, T., OSVATH, P. & VOROS, V. 2022. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 22, 437.

12 MELLÉKLET

12.1 A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK



Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis

Marton Toth^{a,*}, Kata Szilvia Papp^b, Noemi Gede^c, Kornelia Farkas^d, Sandor Kovacs^e, Jean Isnard^f, Koichi Hagiwara^{f,g}, Csilla Gyimesi^a, Diana Kuperczko^a, Tamas Doczi^{h,i}, Jozsef Janszky^{a,i}

^a Department of Neurology, Medical School, University of Pécs. Hungary, Pécs, Rét u. 2., H-7623, Hungary

^b Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical School, University of Pécs. Hungary, Pécs, Édesanyák útja 17., H-7624, Hungary

^c Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs. Hungary, Pécs, Szigeti u. 12., H-7623, Hungary

^d Institute for Bioanalysis, Medical School, University of Pécs. Hungary, Pécs, Szigeti u. 12., H-7623, Hungary

^e Department of Health and Economy, Medical School, University of Pécs. Hungary, Pécs, Rákóczi út 2., H-7623, Hungary

^f Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon, Hospital for Neurology and Neurosurgery Pierre Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, 69500, Lyon, France

^g Central Integration of Pain (NeuroPain) Lab—Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS, UMR5292, Université Claude Bernard, Bron, F-69677, France

^h Department of Neurosurgery, Medical School, University of Pécs, Pécs, Rét u. 2., H-7623, Hungary

ⁱ MTA-PTE Clinical Neuroscience MRI Research Group, Pécs, Ifjúság u. 20, H-7624, Hungary

ARTICLE INFO

Keywords:

Epilepsy surgery
Outcome
SEEG
SDG
Intracranial electrodes
Adult
Drug-resistant epilepsy

ABSTRACT

Purpose: Resective epilepsy surgery based on an invasive EEG-monitors performed with subdural grids (SDG) or depth electrodes (stereo-electroencephalography, SEEG) is considered to be the best option towards achieving seizure-free state in drug-resistant epilepsy. The authors present a meta-analysis, due to the lack of such a study focusing on surgical outcomes originating from SDG- or SEEG-monitors.

Method: English-language studies published until May 2018, highlighting surgical outcomes were reviewed. Outcome measures including total number of SDG- or SEEG-monitors and resective surgeries; consecutively followed surgical cases; surgical outcomes classified by Engel in overall, temporal/extratemporal and lesional/nonlesional subgroups were analyzed.

Results: 19 articles containing 1025 SDG-interventions and 16 publications comprising 974 SEEG-monitors were researched. The rate of resective surgery deriving from SDG-monitoring hovered at 88.8% (95%CI:83.3–92.6%) ($I^2 = 77.0\%$; $p < 0.001$); in SEEG-group, 79.0% (95%CI:70.4–85.7%) ($I^2 = 72.5\%$; $p < 0.001$) was measured. After SDG-interventions, percentage of post-resective follow-up escalated to 96.0% (95%CI:92.0–98.1%) ($I^2 = 49.1\%$; $p = 0.010$), and in SEEG-group, it reached 94.9% (95%CI:89.3–97.6%) ($I^2 = 80.2\%$; $p < 0.001$). In SDG-group, ratio of seizure-free outcomes reached 55.9% (95%CI:50.9–60.8%) ($I^2 = 54.47\%$; $p = 0.002$). Using SEEG-monitor, seizure-freedom occurred in 64.7% (95%CI:59.2–69.8%) ($I^2 = 11.9\%$; $p = 0.32$). Assessing lesional cases, likelihood of Engel I outcome was found in 57.3% (95%CI:48.7%–65.6%) ($I^2 = 69.9\%$; $p < 0.001$), using SDG; while in SEEG-group, it was 71.6% (95%CI:61.6%–79.9%) ($I^2 = 24.5\%$; $p = 0.225$). In temporal subgroup, ratio of seizure-freedom was found to be 56.7% (95%CI:51.5%–61.9%) ($I^2 = 3.2\%$; $p = 0.412$) in SDG-group; whereas, SEEG-group reached 73.9% (95%CI:64.4%–81.6%); ($I^2 = 0.00\%$; $p = 0.45$). Significant differences between seizure-free outcomes were found in overall ($p = 0.02$), lesional ($p = 0.031$), and also, temporal ($p = 0.002$) comparisons.

Conclusions: SEEG-interventions were associated, at least, non-inferiorly, with seizure-freedom compared with SDG-monitors in temporal, lesional and overall subgroups.

1. Introduction

Epilepsy is one of the most prevalent neurological diseases

highlighting an incidence of 0.4–1 ‰ and prevalence of 0.4–1 ‰ [1–3]. Approximately 30% of the patients are resistant to antiepileptic drugs [4–7], in which surgical resection constitutes the best therapeutic

* Corresponding author.

E-mail address: toth.marton@pte.hu (M. Toth).

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.022>

Received 3 December 2018; Received in revised form 17 June 2019; Accepted 17 June 2019

1059-1311/ © 2019 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

option towards achieving the seizure-free status [8]. While noninvasive video-EEG monitor and cranial MRI can be conclusive regarding resective surgery throughout a larger proportion of patients (~60%), invasive exploration with intracranial electrodes plays a pivotal role for the remaining cases [9–14], often including non-lesional drug-resistant epilepsy, temporal or extratemporal lesional epilepsy with discordant electro-clinical results [8]. To date, two gold-standard methods exist in support of intracranial EEG monitoring (iEEG): the placement of subdural grid electrodes (SDG) and the stereotactic implantation of depth electrodes (stereo-electroencephalography, SEEG) [8,15–19].

SDG and SEEG are opposing, different techniques with their own criteria, philosophy, dissimilar advantages and disadvantages [8].

SDG can (1) envelope the cortical areas upon the surface covering one-third of the cerebral cortex; (2) eloquent areas could more easily be evaluated through the use of SDG than SEEG; and finally, (3) SDG is far less expensive than SEEG [8,16,20].

SEEG may also feature unique advantages: 1) SEEG can record electrical activities from hidden brain structures such as the insula and limbic structures (e.g., amygdala, hippocampus) and sulcal cortical regions, which constitute the remaining **two-thirds** of the cerebral cortex; 2) SEEG can monitor multiple locations within both cerebral hemispheres, allowing us to interpret each epileptic case as a network; (3) the insertion of SEEG electrode does not require craniotomy, and the removal of SEEG electrodes is simple and does not require surgery; (4) radio-frequency thermocoagulation can be performed; (5) resective surgery can be separated by any length of time (often several months) after SEEG, which greatly contrasts with SDG, where resective surgery must be performed immediately following the end of monitoring; and lastly, (6) SEEG is far less dangerous as compared to SDG [8,21–26].

However, SEEG is still less widely used than SDG, due to three main concerns. The first being the logistical constraints (device and methodology), which may seem more complicated in comparison to SDG, which can be placed directly upon the cortex following craniotomy. The second issue refers to its seemingly more invasive nature involving the intraparenchymal placement of needle electrodes versus the use of subdural electrodes. Lastly, the low spatial sampling related to the limited number of implanted contacts per brain structure [8].

Following iEEG exploration, 67% to 96% of patients suffering from intractable epilepsy will undergo resective surgery, [21,22] and eventually become seizure-free, based on a relatively wide interval (34 to 66%) [23,27–29]. This marked deviation within surgical outcomes may be due to the different methodological approaches (SDG – positioned upon the cortical surface; SEEG – placed intraparenchymally), and altering experiences in each of the centers [8,28].

In the current study we aimed to conduct a systematic survey regarding surgical outcomes originating clearly from either SDG or SEEG. To the best of our knowledge, to date, no meta-analyses exploring efficacy of SDG or SEEG have been performed. From another perspective, numerous works have recently been published (between 2016–2017), thus we performed a meta-analysis to elucidate and synthesize the differential surgical outcomes using these two different techniques. It is worth noting that we did not study the complications of iEEG explorations, as meta-analyses concerning complications of SDG and SEEG have only been published recently [24,30].

2. Material and methods

2.1. Literature search and selection of studies

The search for suitable literature and study design was accomplished using guidelines resulting in selecting the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations [31]. A literature search was performed utilizing Pubmed and EMBASE databases. Pubmed was the primary database accessed. EMBASE was used to find additional literature and to ensure no relevant studies were missed. To assess peer-reviewed articles

containing outcomes of epilepsy surgeries following SDG monitoring, we used these query guidelines: epilepsy AND (SDG OR (Subdural AND grid) OR (subdural AND grids) OR (subdural AND strip) OR (Subdural AND EEG) OR (subdural AND strips)) AND (outcome OR outcomes), leading to 292 Pubmed and 465 EMBASE results (Appendix: Supplemental Digital Content 1).

Following SEEG monitor, surgical outcomes were reached using this method: epilepsy[All Fields] AND (stereotaxic AND (electroencephalography OR EEG)) OR (stereo AND (electroencephalography OR EEG)) OR SEEG AND (outcome OR outcomes), with 221 Pubmed and 360 EMBASE results (Appendix: Supplemental Digital Content 2).

In total, 513 (Pubmed) titles and abstracts were examined for the following inclusion criteria: reported primary outcomes of resective epilepsy surgery and also their follow-up deriving from iEEG monitor, published up through the 20th of May, 2018, and available in English.

2.2. Study selection, data extraction, and assessment of bias

Initial screening was performed by one author (MT). Duplicates were discarded and remaining articles were screened by title and abstract. Full texts were then reviewed by 3 authors (KSzP, DK and CsGy) for inclusion criteria.

After selecting the studies to be included, data were extracted by 2 independent reviewers (MT and CsGy) into separate Microsoft Excel spreadsheets and confirmed for accuracy (Microsoft Excel 2016; Microsoft Corp, Redmond, Washington). The following data were obtained: study design (author, year, number of centers), study population (age, gender ratio, number of patients undergoing invasive monitoring, number of resective surgeries and followed cases), Engel classification at the last postoperative visit, temporal-extratemporal subgroups, MRI positive-MRI negative subgroups.

We assessed the risk of bias in the primary studies utilized for our systemic review through the bias domains based on the guidelines of the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias [32]. The domains that were relevant to our analysis were reporting bias (selective reporting) and attrition bias (incomplete outcome data). Assessment of publication bias was conducted with Funnel plots created using Comprehensive Meta-Analysis (CMA) Version 3.0 Software (Biostat, Englewood, New Jersey).

2.3. Outcome measures

Thirty-one articles met eligibility criteria and were examined thoroughly for the following exclusion criteria: postoperative follow-up duration < 6 months; overlapping patient series; studies containing solely children; and finally, insufficiently disaggregated outcomes reported. Individual patients were disqualified from analysis if they received both subdural and depth electrode implantation. All patients were screened with regards to whether they opted for resective surgery, and, subsequently, the follow-up was also assessed. To evaluate efficacy, followed resective cases were pooled and labeled as Engel I or Engel II-IV surgery outcomes, regarding the Engel classification system [33].

2.4. Statistical analysis

The pooled event rate was calculated in the occurrence of specific events. A random effect model was applied in all cases of analyses using the DerSimonian and Laird approach. Statistical heterogeneity was analyzed using the I^2 and the Chi-Square test to gain probability-values; $p < 0.1$ was defined to indicate significant heterogeneity.

Subgroups of SDG and SEEG methods were created in the analysis of surgery outcomes. Statistical analyses were performed using CMA. Forest plots display the result of the meta-analysis. Meta-regression analyses were used for investigating the effect of the follow-up. To check and prevent publication bias, Funnel plots and Eggers' tests were

carried out with no effect on the final results in all situations (total number of resections, followed resections, and in overall, temporal-extratemporal, lesional-non-lesional subgroups) performed (Appendix: Supplemental Digital Content 8–14).

3. Results

A total of 31 studies were identified, representing a period from 1996 [34] through 2017 (Appendix: Supplemental Digital Content 1 and 2) [28,35–39]. All were single-institution studies [18,23,27–29,36–38,40–58], except for four cases, which reported data from two [34,39,59] or eleven [35] centers, respectively. In total, four articles [28,37,39,40] reported both SDG and SEEG interventions; and surgery outcomes could be clearly differentiated throughout these cases.

4. Demography

These studies included a total of 1025 SDG interventions (median: 49, range: 2–177) in 19 articles [28,29,34,37,39,40,42–50,56–59] and 974 SEEG monitors (median: 43, range: 2–215) in 16 publications [18,23,27,28,35–41,51–55]. All except two studies [34,57] provided data in reference to the age of participating patients, which ranged from 2 years [18] through 69 years of age [27]. Although studies containing solely children were excluded, demographic (age) data showed that children were also included throughout 7 publications in the SDG group [42,43,48,43–50,56,57], and in 11 cases in the SEEG group [18,23,27,35,36,41,51–55]. Because the age range is very similar throughout these cases and nearly all publications possess the greatest patient population, we were not able to categorically exclude them.

Sex distribution was provided throughout 16 studies with a pooled gender ratio (male/female) of 0.996 in the SEEG group, [18,23,27,28,35–41,51–55] while it was 1.294 in the SDG group, extracted from a pool of 10 articles [28,29,39,42,43,48,49,56,58,59].

5. Resective surgery

The rate of resective surgeries deriving from the SDG monitor was measured in 88.8% (95% CI: 83.3%–92.6%); ($I^2 = 76.99\%$; $p < 0.001$). The percentage of resective surgeries occurring in the SEEG group was 79.0% (95% CI: 70.4%–85.7%); ($I^2 = 72.47\%$; $p < 0.001$). Undeniably, the difference between the two groups was statistically significant ($p = 0.025$) (Appendix: Supplemental Digital Content 8; Fig. 1).

Following SDG interventions, the pro rata of followed surgical resections was 96.2% (95% CI: 92.4%–98.1%); ($I^2 = 49.12\%$; $p = 0.010$), and, following the use of SEEG monitors, it was 94.9% (95% CI: 89.3%–97.6%); ($I^2 = 80.18\%$; $p < 0.001$). The difference between the two groups was not statistically significant ($p = 0.634$) (Appendix: Supplemental Digital Content 9; Fig. 2).

The average follow-up time was calculated at 10.06 months in the SEEG group, while it was 18.79 months in the SDG group.

In the SDG group, the ratio of Engel I outcome was 55.9% (95% CI: 50.9%–60.8%), while the likelihood of Engel II-IV outcome was about 44.1% (95% CI: 39.2%–49.1%); ($I^2 = 54.47\%$; $p = 0.002$). Following the use of SEEG monitors, the Engel I outcome was 64.7% (95% CI: 59.2%–69.8%), thus the Engel II-IV outcome was 35.3% (95% CI: 30.2%–40.8%); ($I^2 = 11.86\%$; $p = 0.318$). Interestingly, the difference between seizure-free outcomes among the SEEG and SDG groups was statistically significant ($p = 0.02$) (Appendix: Supplemental Digital Content 3 and 10; Fig. 3).

6. Presence of MRI-detected epileptogenic lesions

6.1. Nonlesional patients

In the SDG group, 9 articles found 113 of 514 patients to be MRI-negative [42,43,45,47,48,56–59]. In the SEEG group, 6 studies stated 124 out of 354 followed patients proved nonlesional [18,23,36,37,53,54].

Following the SDG monitoring, the ratio of Engel I outcome was 54.4% (95% CI: 40.6%–67.6%), while the likelihood of the Engel II-IV outcome was 45.6% (95% CI: 32.4%–59.4%); ($I^2 = 28.84\%$; $p = 0.188$). In the SEEG group, the pro rata of Engel I outcome was 52.0% (95% CI: 37.3%–66.3%), while the percentage of the Engel II-IV outcome was 48.0% (95% CI: 33.7%–62.7%); ($I^2 = 62.62\%$; $p = 0.20$). The difference between seizure-free outcomes of nonlesional SEEG and SDG groups was not statistically significant ($p = 0.813$) (Appendix: Supplemental Digital Content 4 and 11; Fig. 4).

6.2. Lesional patients

In the SDG group, 12 articles found 505 of 622 patients exhibiting epileptogenic lesions upon the MRI [29,42–48,56–59]. In the SEEG group, 9 studies stated 160 out of 316 followed patients proved lesional [23,36–38,51,53–55].

In the SDG group, the percentage of Engel I outcome was 57.3% (95% CI: 48.7%–65.6%), while the pro-rata of Engel II-IV outcome was 42.7% (95% CI: 34.4%–51.3%); ($I^2 = 69.87\%$; $p < 0.001$). In the SEEG group, the ratio of Engel I outcome was 71.6% (95% CI: 61.6%–79.9%), while the likelihood of Engel II-IV outcome was 28.4% (95% CI: 20.1%–38.4%); ($I^2 = 24.54\%$; $p = 0.225$). The difference between seizure-free outcomes in lesional SEEG and SDG groups was statistically significant ($p = 0.031$) (Appendix: Supplemental Digital Content 5 and 12; Fig. 5).

6.3. Temporal versus extratemporal cases

6.3.1. Temporal groups

In the SDG group, 11 publications [34,39,43–48,50,57,58] stated 362 out of 473 followed patients suffered from temporal lobe epilepsy. In the SEEG group, 6 publications [18,27,38,39,51,55] stated 108 out of 292 followed patients suffered from temporal lobe epilepsy.

In the SDG group, the ratio of Engel I outcome was 56.7% (95% CI: 51.5%–61.9%), while the proportion of Engel II-IV outcome was 43.3% (95% CI: 38.1%–48.5%); ($I^2 = 3.167\%$; $p = 0.412$). In the SEEG group, the ratio of Engel I outcome was 73.9% (95% CI: 64.4%–81.6%), while the pro rata of the Engel II-IV outcome was 26.1% (95% CI: 18.4%–35.6%); ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.452$). The difference between seizure-free outcomes was statistically significant ($p = 0.002$) in temporal groups following SEEG or SDG monitoring (Appendix: Supplemental Digital Content 6 and 13; Fig. 6).

6.3.2. Extratemporal groups

In the SDG group, 8 publications [34,37,40,44,45,48,57,59] stated 172 out of 274 followed patients proved to be extratemporal. In the SEEG group, 6 publications [18,27,36,37,40,53] stated 248 out of 319 followed patients suffered from extratemporal lobe epilepsy.

In the SDG group, the frequency of the Engel I outcome was 46.7% (95% CI: 36.5%–57.2%), while the proportion of Engel II-IV outcome was 53.3% (95% CI: 42.8%–63.5%); ($I^2 = 40.761\%$; $p = 0.107$). In the SEEG group, the ratio of the Engel I outcome was 61.0% (95% CI: 51.0%–70.2%), while the likelihood of the Engel II-IV outcome was 39.0% (95% CI: 29.8%–49.0%); ($I^2 = 26.21\%$; $p = 0.238$). The difference between seizure-free outcomes in lesional SEEG and SDG groups demonstrates a strong trend ($p = 0.053$) (Appendix: Supplemental Digital Content 7, 14 and 15).

Total resections

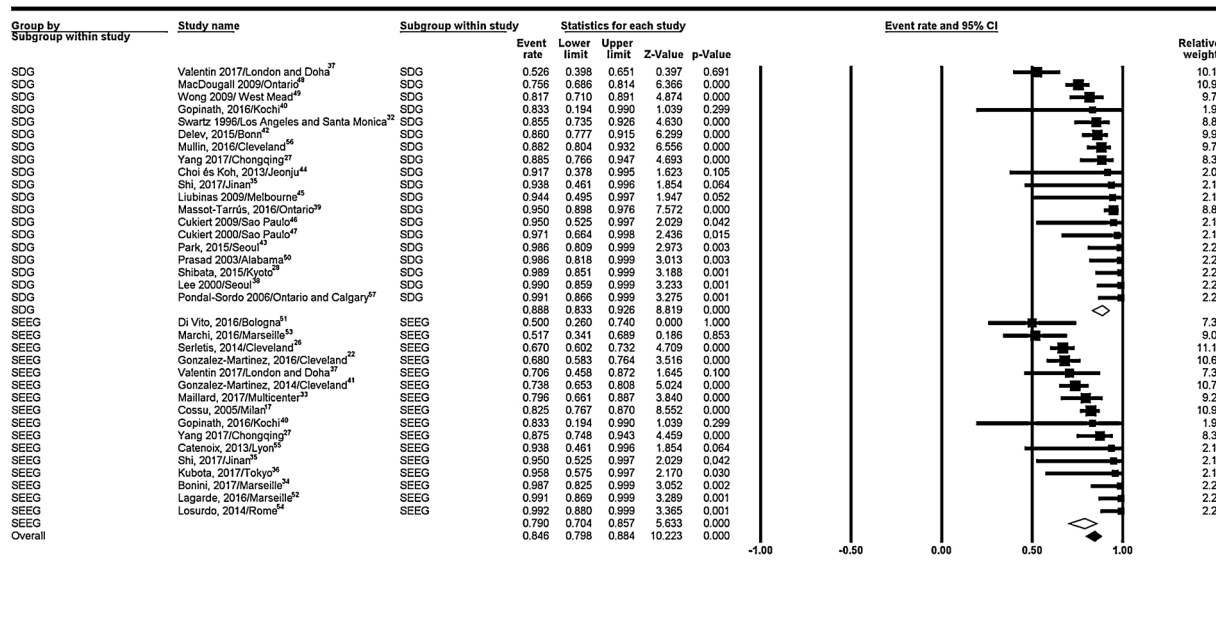


Fig. 1. Association between total numbers of resective surgeries deriving from SDG- or SEEG-monitors.

7. Discussion

In the last decade, despite presurgical evaluations consistently on the increase, the absolute and relative amount of resective epilepsy surgery remained stable or rather decreased, [60,61] causing an augmenting demand for performing preoperative intracranial recordings (SDG or SEEG). There is a marked trend towards the growing numbers of drug-resistant epileptic patients and increasing epilepsy duration prior to referral in regard to presurgical assessment [60–62], thus the importance of iEEG techniques appears to be continuously on the

increase. This systematic review highlights surgical outcomes originating clearly from either SDG or SEEG to synthesize the resume of iEEG outcome studies.

We found a statistically higher likelihood of resective surgeries in the SDG group (88.8%) as compared to the SEEG (79%) group, with a very high follow-up proportion (a tor about 95–96%) in both groups. This may be due to the explicit demand of resective surgery to be performed immediately following SDG-monitoring. In the SDG group, seizure-free outcome was 55.9%, while it was 64.7% in the SEEG group; the difference was statistically significant. Supposedly, the smaller

Followed resections

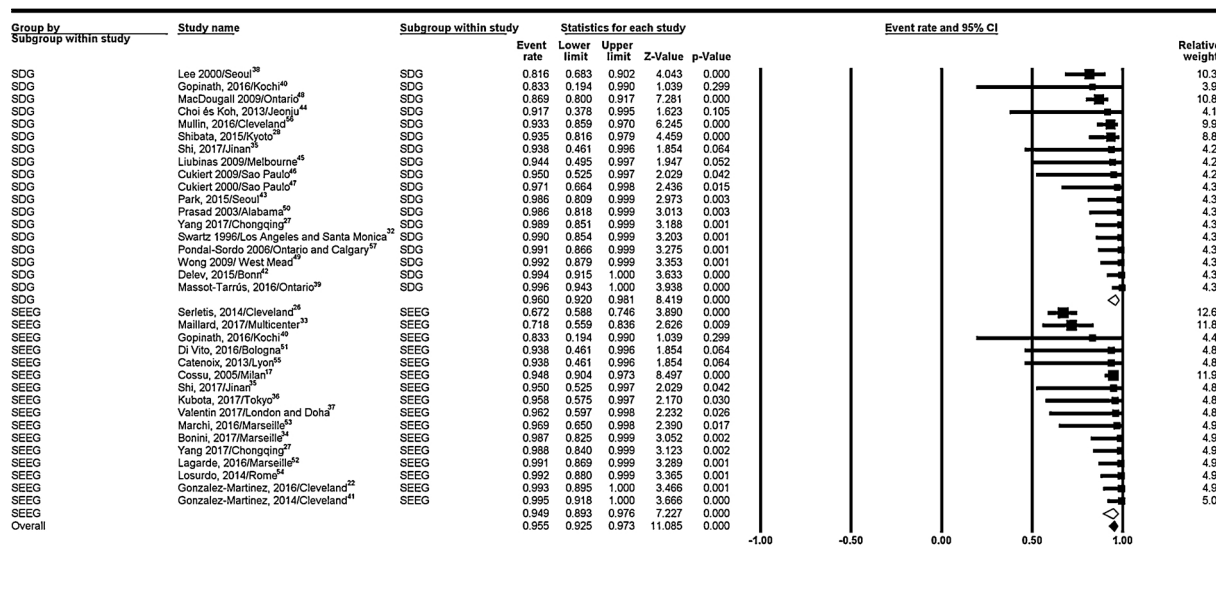
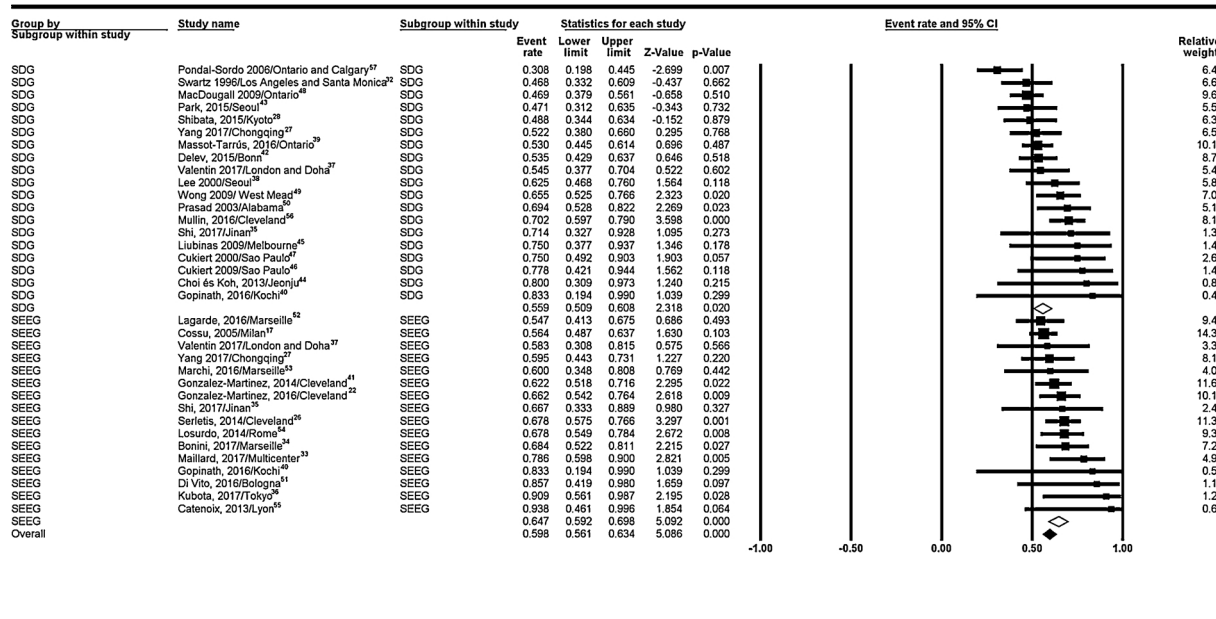


Fig. 2. Association between followed surgical resections after SDG- or SEEG-monitors.

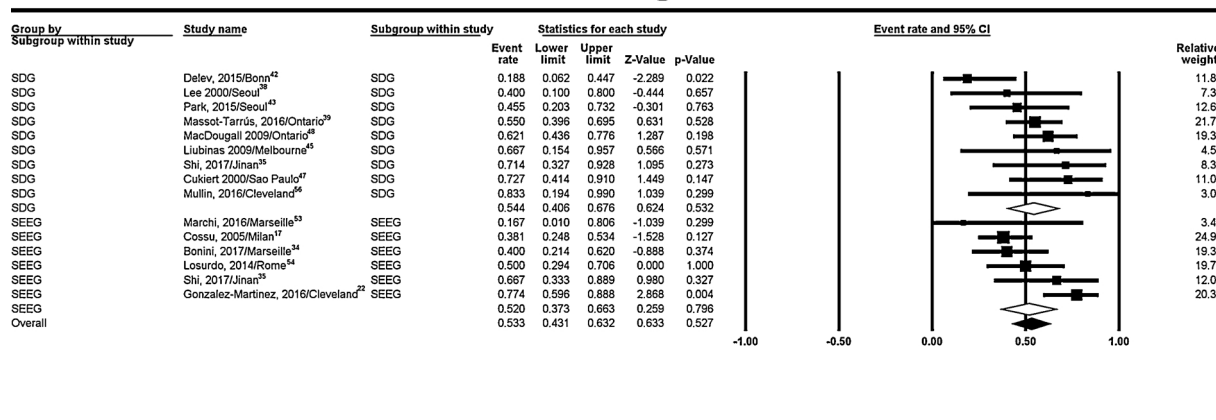
Engel I



Meta Analysis

Fig. 3. Association between the ratios of Engel I outcomes calculated from followed surgical resections (overall group), after SDG- or SEEG-monitors.

MR- Engel I



Meta Analysis

Fig. 4. Association between the percentages of Engel I outcomes calculated from followed surgical resections in nonlesional patients, deriving from SDG- or SEEG-monitors.

portion of resective surgeries in the SEEG group may be due to the opportunity to avoid making a precocious decision concerning cortectomy. On the other hand, it could reflect the fact that SEEG, having a lower morbidity, is more easily performed in 'dubious cases'. This 10% difference may also appear throughout the Engel I outcomes, since the smaller proportion of patients possessing the possibility of a 'not obligatory' or 'urged' decision on probably unnecessary resections, resulting in better surgery outcomes.

8. Lesional versus nonlesional cases

A clear and statistically significant difference could be seen between the SDG and SEEG groups, when discussing lesional cases. In the SDG group, the Engel I outcome was 57.3%, while it was 71.6%, following the SEEG monitoring. In nonlesional cases, the difference was statistically not significant between the SDG and SEEG groups (SDG group:

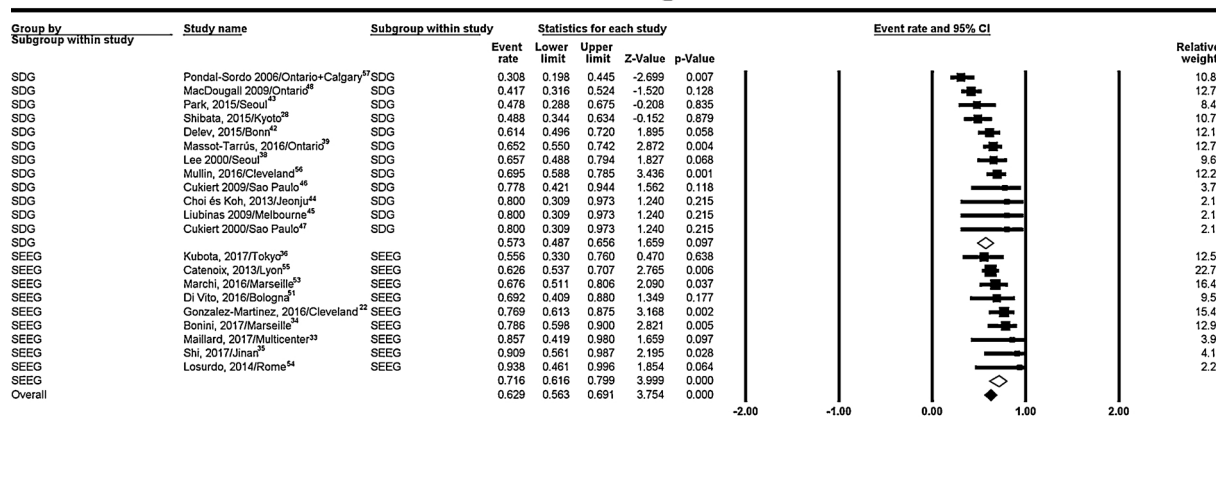
54.4%, SEEG group: 52.0%). The difference observed in the lesional group may be explained in how most of the SEEG studies were published following 2014, and cranial MRI techniques, especially with 3D FLAIR extension, are still ameliorating, [63] resulting in ideally better implantation strategies and finally, better surgical outcome numbers. On the other hand, FCDs localize in most cases just below the sulcus [8] and thus they can be more easily examined using deep electrodes than grids, therefore SEEG interventions may result in a greater chance of seizure-free status.

9. Temporal or extratemporal comparisons

In temporal lobe epilepsy, Engel I outcome was 56.7% in SDG group, while it was 73.9% in the SEEG group. The difference between seizure-free outcomes was statistically significant.

In extratemporal cases, the Engel I outcome was 46.7% in the SDG

MR+ Engel I



Meta Analysis

Fig. 5. Association between the rates of Engel I outcomes calculated from followed surgical resections in lesional patients, following SDG- or SEEG-monitors.

group and it was 61.0% in the SEEG group. This difference was not statistically significant ($p = 0.053$).

The causes in differences between the SDG and SEEG group results may be attributed to the cases discussed above. The reason of the difference between temporal and extratemporal cases (cca. 10% better outcomes in temporal group than in the extratemporal group) may be the anatomy, semiology subtypes and, most importantly, experiences collected by epilepsy centers managing an elevated number of patients with temporal lobe epilepsy, the mostly elucidated one among all subtypes of human epilepsies.

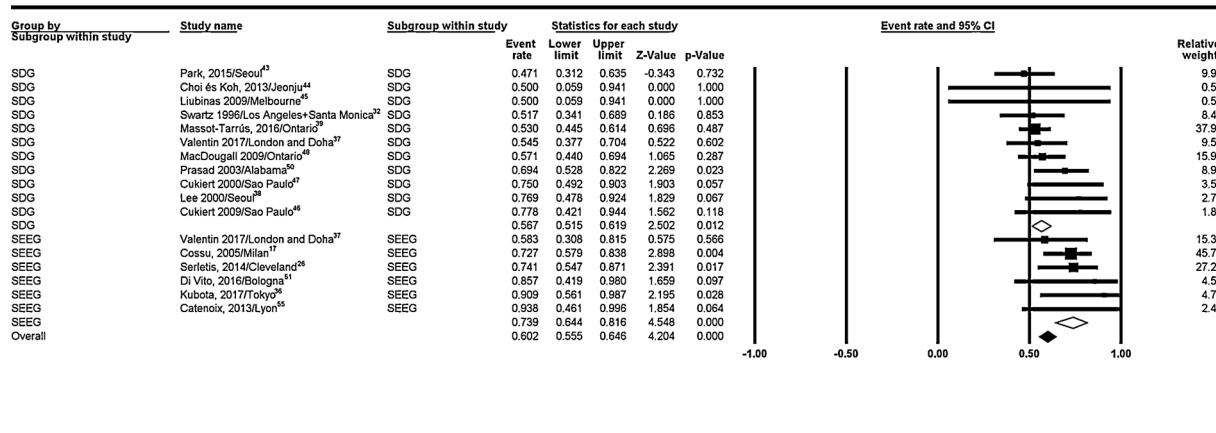
10. Limitations

The two approaches (SDG or SEEG) represent opposing explorative strategies, which is more important than the exploration tool itself. When considering the SDG, only one third of the cerebral cortex can be investigated, while the remaining two thirds are accessible using SEEG [20]. Ideally, both groups should undergo comparative analysis, in greater detail, in accordance with the various etiologies, the results of the pathological anatomy, the volume of the cortectomies carried out,

and the topography of the epileptogenic zones. Unfortunately, only a small percentage of utilizable studies feature such data [35,40,44,51,52,55]. To exclude this realm of potential errors, a prospective randomized study set-up is necessary in every single center using either the SEEG or SDG, with identical epileptologist(s); moreover, our study was retrospective. Another limiting condition is that the majority of the publications on SDG are much older than those on SEEG, which might result in a bias, not only for the definition of MRI negative patients, but also for the general conception of the implantation scheme, and finally, in deciding on resective surgery.

On the other hand, we decided to perform this meta-analysis, in response to the expressed demand for such data. An overwhelming majority of the studies included was published by single centers [18,23,27–29,36–38,40–58]. In these centers, the patient population may prove to be similar: drug-resistant cases without specific epileptogenic lesion upon the cranial MRI or lesional cases with discordant preoperative imagery and electroclinical results. The final output (seizure-free status) deriving from both approach (SDG or SEEG) is the same, allowing us to perform this comparison.

Temporal Engel I



Meta Analysis

Fig. 6. Association between the ratios of Engel I outcomes calculated from followed surgical resections in temporal lobe epilepsy, deriving from SDG- or SEEG-monitors.

11. Conclusions

A significantly higher proportion of patients were selected for resective surgery following the use of the SDG monitor when collated to the SEEG group (88.8% vs 79%) with exceptionally high follow-up rates in both groups, allowing us to draw adequate conclusions due to the very small proportion of missing patients. Concerning seizure-freedom, both methods proved to be efficient. However, a significantly higher rate (almost 9%) of seizure-free outcome occurs following the use of the SEEG monitor, in regard to the SDG group (SDG group: 55.9% versus SEEG group: 64.7%).

In nonlesional cases, there is no statistically significant difference between the SDG and SEEG groups, while in lesional comparisons 14% higher Engel I outcome can be seen in the SEEG group as compared to the SDG group. In the temporal and also extratemporal lobe epilepsy patients, the proportion of seizure-free cases is clearly higher following the use of the SEEG monitor in contrast with the SDG monitor. These differences may be explained by ongoing, developmental improvements regarding contemporary cranial MRI techniques and the obviously growing experiences of neuroradiologists and also epileptologists, since most of the articles dealing with SEEG were published after 2014, while papers in the SDG group were reported in a more balanced time sequel. The other major aspect may be methodological, since lesions localized below a sulcus can be easier assessed using SEEG. Concerning the differences between temporal and extratemporal subgroups, a primary reason may be that the temporal lobe epilepsy is generally, the most known among of all epilepsy subtypes.

In conclusion, seizure-free outcomes in the SEEG group were at least non-inferior compared to those in SDG interventions.

Acknowledgements

This article was supported by the Hungarian Brain Research Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008 government-based funds. Our research was partly financed by the Higher Education Institutional Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in Hungary, within the framework of the 5th thematic program of the University of Pécs, Hungary (20765/3/2018/FEKUSTRAT).

We thank Dr. Gabor Rebek Nagy (University of Pécs, Medical School) for help in manuscript preparation and English editing.

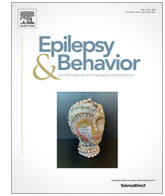
Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.022>.

References

- Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001;10:306–16. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0584>.
- Ekman M, Forsgren L. Economic evidence in epilepsy: a review. *Eur J Health Econ* 2004;5:36–42. <https://doi.org/10.1007/s10198-005-0287-0>.
- Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:463–76. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826060-00002>.
- Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res* 2009;85:31–45. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003>.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9).
- Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2015;22:24–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>.
- Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006;129:18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>.
- Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin* 2015;45:113–9. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.006>.
- Alarcón G, Valentín A, Watt C, Selway RP, Lacruz ME, Elwes RDC, et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:474–80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.077289>.
- Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol* 2009;66:1491–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.283>.
- Chapman K. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal pre-operative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:710–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.026757>.
- Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010;6:537–50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.131>.
- McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, Guye M, Gavaret M, Da Fonseca AT, et al. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain* 2007;130:3169–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awm218>.
- Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmieri A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57:1735–47. <https://doi.org/10.1111/epi.13515>.
- Bancaud JTJ. La stéréocéphalographie dans l'épilepsie. *Informations neuro-physio- pathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique*. 1965.
- Bruce DA, Bizzi JWJ. Surgical technique for the insertion of grids and strips for invasive monitoring in children with intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2000;16:724–30. <https://doi.org/10.1007/s003810000336>.
- Talairach JBJ. Stereotaxic approach to epilepsy. *Methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations*. *Prog Neurol Surg* 1973;5:297–354.
- Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005;57:706–18. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000176656.33523.1e>.
- Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, Crevier L, Carmant L, Lortie A, et al. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:458–66. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02910.x>.
- Putz R, Pabst R. *Sobotta Atlas of Human Anatomy* 2006;1:419.
- Centeno RS, Yacubian EMT, Caboclo LOSF, Carrete Júnior H, Cavalheiro S. Intracranial depth electrodes implantation in the era of image-guided surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:693–8. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000500022>.
- Mehta AD, Labar D, Dean A, Harden C, Hosain S, Pak J, et al. Frameless stereotactic placement of depth electrodes in epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2005;102:1040–5. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1040>.
- González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, Gale J, Smithson S, Najm I, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;78:169–79. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001034>.
- Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2013;54:828–39. <https://doi.org/10.1111/epi.12073>.
- Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Manguière F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia* 2004;45:1368–74. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17704.x>.
- Bourdillon P, Ryvlin P, Isnard J, Montavont A, Catenio H, Manguière F, et al. Stereotactic electroencephalography is a safe procedure, including for insular implantations. *World Neurosurg* 2017;99:353–61. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.025>.
- Serletis D, Bulacio J, Bingaman W, Najm I, González-Martínez J. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J Neurosurg* 2014;121:1239–46. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132306>.
- Yang M, Ma Y, Li W, Shi X, Hou Z, An N, et al. A retrospective analysis of stereoelectroencephalography and subdural electroencephalography for preoperative evaluation of intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:13–20. <https://doi.org/10.1159/000453275>.
- Shibata S, Kunieda T, Inano R, Sawada M, Yamao Y, Kikuchi T, et al. Risk factors for infective complications with long-term subdural electrode implantation in patients with medically intractable partial epilepsy. *World Neurosurg* 2015;84:320–6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.048>.
- Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia* 2016;57:386–401. <https://doi.org/10.1111/epi.13298>.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;62. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>.
- Higgins JPT, Altman DG. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. England: John Wiley and Sons; 2008.
- Engel Jr J, Van Ness PC, Rasmussen TBOL. *Outcome with respect to epileptic seizures*. In: *EJeditor. Surg. Treat. Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 609–21.
- Swartz BE, Rich JR, Dwan PS, Desalles A, Walsh GO, Angeles WL, et al. *Chronically Electrodes : and Efficacy of Implanted*. 2019. p. 3019. n.d.
- Maillard LG, Tassi L, Bartolomei F, Catenio H, Dubeau F, Surhaw J, et al. Stereoelectroencephalography and surgical outcome in polymicrogyria-related epilepsy: a multicentric study. *Ann Neurol* 2017;82:781–94. <https://doi.org/10.1002/ana.25081>.
- Bonini F, McGonigal A, Scavarda D, Carron R, Régis J, Dufour H, et al. Predictive

- factors of surgical outcome in frontal lobe epilepsy explored with stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2017;0:1–9. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx342>.
- [37] Shi J, Lacuey N, Lhatoo S. Surgical outcome of MRI-negative refractory extra-temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;133:103–8. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.04.010>.
- [38] Kubota Y, Ochiai T, Hori T, Kawamata T. Usefulness of StereoEEG-based tailored surgery for medial temporal lobe epilepsy. Preliminary results in 11 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;158:67–71. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.04.026>.
- [39] Valentín A, Hernando-Quintana N, Moles-Herbera J, Jimenez-Jimenez D, Mourente S, Malik I, et al. Depth versus subdural temporal electrodes revisited: impact on surgical outcome after resective surgery for epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2017;128:418–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.12.018>.
- [40] Gopinath S, Roy AG, Vinayan KP, Kumar A, Sarma M, Rajeshkannan R, et al. Seizure outcome following primary motor cortex-sparing resective surgery for perirolandic focal cortical dysplasia. *Int J Surg* 2016;36:466–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.10.036>.
- [41] Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Vadera S, Bulacio J, Hughes G, Jones S, et al. Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *J Neurosurg* 2014;120:639–44. <https://doi.org/10.3171/2013.11.JNS13635>.
- [42] Delev D, Send K, Malter M, Ormond DR, Parpaley Y, Von Lehe M, et al. Role of subdural interhemispheric electrodes in presurgical evaluation of epilepsy patients. *World Neurosurg* 2015;84:1719–25. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.07.034>.
- [43] Park SC, Lee SK, Chung CK. Quantitative peri-ictal electrocorticography and long-term seizure outcomes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;109:169–82. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.10.005>.
- [44] Choi HY, Koh EJ. Long-term outcome of surgical treatment of patients with intractable epilepsy associated with schizencephaly. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:1717–24. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1791-0>.
- [45] Liubinas SV, Cassidy D, Roten A, Kaye AH, O'Brien TJ. Tailored cortical resection following image guided subdural grid implantation for medically refractory epilepsy. *J Clin Neurosci* 2009;16:1398–408. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.03.012>.
- [46] Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA, et al. Outcome after cortico-amygdalo-hippocampectomy in patients with severe bilateral mesial temporal sclerosis submitted to invasive recording. *Seizure* 2009;18:515–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.05.003>.
- [47] Cukiert A, Sousa A, Machado E, Buratini JA, Forster C, Argentoni M. Results of surgery in patients with bilateral independent temporal lobe spiking (BITLS) with normal MRI or bilateral mesial temporal sclerosis (MTS) investigated with bilateral subdural grids. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:1009–13. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000600005>.
- [48] MacDougall KW, Burneo JG, McLachlan RS, Steven DA. Outcome of epilepsy surgery in patients investigated with subdural electrodes. *Epilepsy Res* 2009;85:235–42. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.014>.
- [49] Wong CH, Birkett J, Byth K, Dexter M, Somerville E, Gill D, et al. Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:37–50. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0171-7>.
- [50] Prasad A, Pacia SV, Vazquez B, Doyle WK, Devinsky O. Extent of ictal origin in mesial temporal sclerosis patients monitored with subdural intracranial electrodes predicts outcome. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:243–8. <https://doi.org/10.1097/00004691-200307000-00003>.
- [51] Di Vito L, Mauguière F, Catenoix H, Rheims S, Bourdillon P, Montavont A, et al. Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates. *Epilepsy Res* 2016;128:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.10.015>.
- [52] Lagarde S, Bonini F, McGonigal A, Chauvel P, Gavaret M, Scavarda D, et al. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia* 2016;57:1426–35. <https://doi.org/10.1111/epi.13464>.
- [53] Marchi A, Bonini F, Lagarde S, McGonigal A, Gavaret M, Scavarda D, et al. Occipital and occipital “plus” epilepsies: a study of involved epileptogenic networks through SEEG quantification. *Epilepsy Behav* 2016;62:104–14. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.014>.
- [54] Losurdo A, Proserpio P, Cardinale F, Gozzo F, Tassi L, Mai R, et al. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy Res* 2014;108:953–62. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.02.016>.
- [55] Catenoix H, Montavont A, Isnard J, Guénot M, Chatillon CE, Streichenberger N, et al. Mesio-temporal ictal semiology as an indicator for surgical treatment of epilepsies with large multilobar cerebral lesions. *Seizure* 2013;22:378–83. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.008>.
- [56] Mullin JP, Sexton D, Al-Omar S, Bingaman W, Gonzalez-Martinez J. Outcomes of subdural grid electrode monitoring in the stereoelectroencephalography era. *World Neurosurg* 2016;89:255–8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.034>.
- [57] Lee WS, Lee JK, Lee SA, Kang JK, Ko TS. Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2000;54:346–51. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00324-4](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00324-4).
- [58] Massot-Tarrús A, Steven DA, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy D, Parrent AG, et al. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery evaluated with bitemporal intracranial electrode recordings. *Epilepsy Res* 2016;127:324–30. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.08.008>.
- [59] Pondal-Sordo M, Diosy D, Téllez-Zenteno JF, Girvin JP, Wiebe S. Epilepsy surgery involving the sensory-motor cortex. *Brain* 2006;129:3307–14. <https://doi.org/10.1093/brain/awl305>.
- [60] Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:54–61. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301763>.
- [61] Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1322–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313831>.
- [62] Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, et al. La chirurgie de l'épilepsie en France. Évaluation de l'activité. *Neurochirurgie* 2008;54:453–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.041>.
- [63] Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2018;31:371–8. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000568>.



Cost-effectiveness analysis of invasive EEG monitoring in drug-resistant epilepsy

Sándor Kovács^{a,b,*}, Márton Tóth^c, József Janszky^{c,d}, Tamás Dóczi^{d,e}, Dániel Fabó^f, Imre Boncz^g, Lajos Botz^h, Antal Zemplényi^{a,b}

^a University of Pécs, Centre for Health Technology Assessment, Pécs, Rákóczi u. 2., H-7623, Hungary

^b University of Pécs, Faculty of Pharmacy, Division of Pharmacoeconomics, Department of Pharmaceutics, Pécs, Rákóczi u. 2., H-7623, Hungary

^c University of Pécs, Medical School, Department of Neurology, Pécs, Rét u. 2., H-7623, Hungary

^d MTA-PTE Clinical Neuroscience MRI Research Group, Pécs, Ifjúság u. 20., H-7624, Hungary

^e University of Pécs, Medical School, Department of Neurosurgery, Pécs, Rét u. 2., H-7623, Hungary

^f National Institute of Clinical Neurosciences, Budapest, Amerikai u. 57., H-1145, Hungary

^g University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Institute for Health Insurance, Pécs, Mária u. 5-7., H-7621, Hungary

^h University of Pécs, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutics and Central Clinical Pharmacy, Pécs, Honvéd u. 3., H-7624, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 July 2020

Revised 7 September 2020

Accepted 7 September 2020

Available online 27 November 2020

Keywords:

Invasive EEG monitoring
Cost-effectiveness analysis
Drug resistant epilepsy
Economic evaluation

ABSTRACT

Purpose: Our aim was to determine the cost-effectiveness of two intracranial electroencephalography (iEEG) interventions: 1) stereoelectroencephalography (SEEG) and 2) placement of subdural grid electrodes (SDGs) both followed by resective surgery in patients with drug-resistant, partial-onset epilepsy, compared with medical management (MM) in Hungary from payer's perspective.

Methods: The incremental health gains and costs of iEEG interventions have been determined with a combination of a decision tree and prevalence Markov process model over a 30-year time horizon in a cost-utility analysis (CUA). To address the effect of parameter uncertainty on the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

Results: Our results showed that both SEEG and SDG interventions represent a more expensive but more effective strategy than MM representing the current standard of care. The total discounted cost of SEEG and SDG were € 32,760 and € 25,028 representing € 18,108 and € 10,375 additional cost compared with MM, respectively. However, they provide an additional 3.931 (in SEEG group) and 3.444 quality-adjusted life years (QALYs; in SDG group), correspondingly. Thus, the ICER of SEEG is € 4607 per QALY gain, while the ICER for SDG is € 3013 per QALY gain, compared with MM. At a cost-effectiveness threshold of € 41,058 per QALY in Hungary, both subtypes of iEEG interventions are cost-effective and provide good value for money.

Significance: Because of the high cost of implanting electrodes and monitoring, the invasive EEG for patients with refractory epilepsy is currently not available in the Hungarian national healthcare system. Our study demonstrated that these procedures in Hungary are cost-effective compared with the MM. As a result, the introduction of iEEG interventions to the reimbursement list of the National Health Insurance Fund Administration was initiated.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Today, epilepsy is one of the most prevalent neurological diseases with an incidence rate of 0.4–1‰ and prevalence of 0.4–1% [1–3]. Approximately 30% of the patients develop forms of drug-resistance [4–7], and in this patient group, surgical resection constitutes the best therapeutic option towards achieving seizure-

freedom status [8]. Noninvasive video-electroencephalography (EEG) monitor and cranial magnetic resonance imaging (MRI) are highly conclusive regarding resective surgery throughout a larger proportion of patients (~60%), invasive exploration with intracranial electrodes plays a pivotal role for the remainder of these patients [9–14] consisting of nonlesional drug-resistant epilepsy, temporal or extratemporal lesional epilepsy with discordant electroclinical results [8]. Currently, two gold-standard methods exist in support of intracranial EEG (iEEG) monitoring: the placement of subdural grid electrodes (SDGs) and the stereotactic implantation of depth electrodes (commonly referred as stereoelectroencephalography or SEEG) [8,15–19].

* Corresponding author at: University of Pécs, Centre for Health Technology Assessment, Pécs, Rákóczi u. 2., H-7623, Hungary.

E-mail address: kovacs.sandor@pte.hu (S. Kovács).

Historically, SEEG has been the predominant approach throughout France, Italy, and several Canadian epilepsy centers, while SDG has been used throughout the Americas, Asia, and several European centers [20]. Recent studies are reporting a significant increase in the use of SEEG throughout North America and the remainder of the world [21,22], mainly due to advances in neuroimaging, robotics, and an increasing desire for minimally invasive surgical options [20,23]. Invasive monitoring bears the same indication, to identify the epileptogenic zone (EZ) and to determine whether it can be safely resected, or sometimes, to identify the eloquent cortex [20]. Subdural grid electrodes and SEEG are different techniques possessing their own criteria, philosophy, and dissimilar advantages and disadvantages [8].

Subdural grid electrodes are most commonly implanted through craniotomy and placed onto the cortical surface under direct visualization. Even though SDG can envelope the cortical areas upon the surface covering less than one-third of the cerebral cortex, some areas are very difficult to reach with SDG due to bridging veins, especially for the parasagittal and within the interhemispheric space [24]. Additionally, the required craniotomy regarding SDG may be huge, and the rate of morbidity may be higher than when compared with the use of SEEG [25], while the permissible duration of exploration is limited in the case of patients having few disabling seizures (DS) per week. Eloquent areas are evaluated through the use of SDG, as with SEEG; however, SDGs have been the preferred approach by several authors [26]. Finally, SDG is far less expensive when compared with SEEG [8,16,27].

Admittedly, SEEG can record electrical activities from hidden brain structures, such as the insula and limbic structures (e.g., amygdala and hippocampus) and sulcal cortical regions constituting the remaining two-thirds of the cerebral cortex. The insertion of a SEEG electrode does not require craniotomy, and the removal of SEEG electrodes is simple and does not require surgery. Compared with SDG, in which the resective surgery must be performed immediately following the end of monitoring, the resective surgery in the case of SEEG can be separated from monitoring for any period of time, even up to several months [8,28–30]. However, it should also be acknowledged that SEEG represents a less dense spatial sampling related to the limited number of implanted contacts per brain structure [8].

Following iEEG exploration, 67 to 96% of patients having intractable epilepsy will undergo resective surgery [28,29]. A recent meta-analysis found that there is a higher chance of resective surgeries in the SDG group (88.8%), when compared with the SEEG (79%) group, with a very high follow-up proportion (95 vs 96%) in both groups. In the SDG group, seizure-free outcome hovers at 55.9%, while it was 64.7% in the SEEG group [31]. This marked deviation within surgical outcomes may be due to the different methodological approach (SDG – positioned upon the cortical surface; SEEG – positioned intraparenchymally), and varying experiences of different centers [8,32]. Additionally, iEEG intervention in the majority of epilepsy centers is routinely used to provide guidance regarding alternative methods that are not entirely curative, such as deep brain stimulation, vagus nerve stimulation, gamma knife radiosurgery, or thermocoagulation (in the case of SEEG intervention). Therefore, we emphasize that the application of seizure freedom (SF) as a sole outcome may not reflect all the benefits provided by these interventions. However, these benefits are not suitably reported throughout scientific publications, thus considering their effect in a model is not feasible.

The potential health gain delivered by invasive EEG exploration is only accessible for patients in the public healthcare system, if these interventions are reimbursed by the third-party payer. As invasive diagnostic testing regarding epilepsy surgery is aligned with relatively high costs [33–35], the introduction of such technologies in health systems with resource constraints require a local evaluation of the value for money [36,37]. The aim of this study was to determine the cost-effectiveness regarding iEEG interven-

tions (SDG and SEEG) as preoperative diagnostic procedures, followed by epilepsy surgery among patients with drug-resistant, partial-onset epilepsy, compared with medical management (MM) throughout Hungary.

2. Methodology

2.1. Economic evaluation

The incremental health gains and costs regarding the two different iEEG interventions as a preoperative diagnostic procedure in epilepsy surgery compared with the currently applied antiepileptic drug (AED) regimen as comparator have been determined with a combination of a decision tree and prevalence Markov model with one-month cycle duration over a 30-year time horizon, from payer perspective in a cost–utility analysis (CUA). The chosen time horizon closely reflects the life expectancy of the average diseased adult patient in Hungary, however constrained to limit extrapolation-related errors. The methodological requirements, applicable modeling approach, perspective and technicalities regarding cost and quality-adjusted life year (QALY) estimation, half cycle correction, and the 3.7% discount rate are defined by the Hungarian health technology assessment guideline, last renewed in 2017 [38]. The model was developed to support the decision of including iEEG interventions in the reimbursement list of the National Health Insurance Fund in Hungary. The cost-effectiveness model was submitted to the Hungarian HTA agency in the first quarter of 2019. Therefore, the collection of input parameters regarding the model was completed in December 2018.

Based on the modeled costs and QALYs, we have determined the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of both SEEG and SDG interventions. The ICERs were compared with the threshold suggested by World Health Organization (WHO) and applied in Hungary, which amount equals three times the gross domestic product (GDP) per capita of the last year, available from official sources of the Hungarian Central Statistical Office [38].

2.1.1. Model structure

The health states in the model were defined based on a previous cost-effectiveness analysis of noninvasive technologies used to visualize the EZ [33]. The short-term decision tree model (Fig. 1) has a time span of one year, reflecting the short-term clinical outcomes associated with iEEG localization strategy and considers three treatment endpoints: (1) patients continue to receive MM independently, regarding their epilepsy since they are not deemed eligible for any further invasive proceedings (unsuccessful localization of EZ or multiple epileptic foci, or the EZ exists near or inside an eloquent brain region); (2) patients are referred for surgery and survive the procedure; and (3) patients succumb as a result of iEEG intervention or resective surgery. In consideration of all patients who survive initial iEEG intervention and the subsequent surgery, there are three possible outcomes: (1) achieving SF for at least one year, (2) having a DS within this year, or (3) perishing within this year due to epilepsy-related mortality [39]. In the event of demise, the patient's progression through the model ceases.

Patients with drug-resistant, partial-onset epilepsy enter the decision tree model. We assumed that compliance to iEEG intervention and epilepsy surgery is 100%. Therefore, we assumed all patients who are eligible for the iEEG and the subsequent resective surgery will fully accept this premise.

Patients enter the long-term Markov model (Fig. 2) directly from the short-term model, whether existing in a seizure-free state during the first year or experiencing DS. The probability of being in each of these states is, therefore, different dependent upon whether the patients were treated with AEDs or underwent resective surgery (temporal or extratemporal), which is reflected in the state transition diagram of the applied model structure. We char-

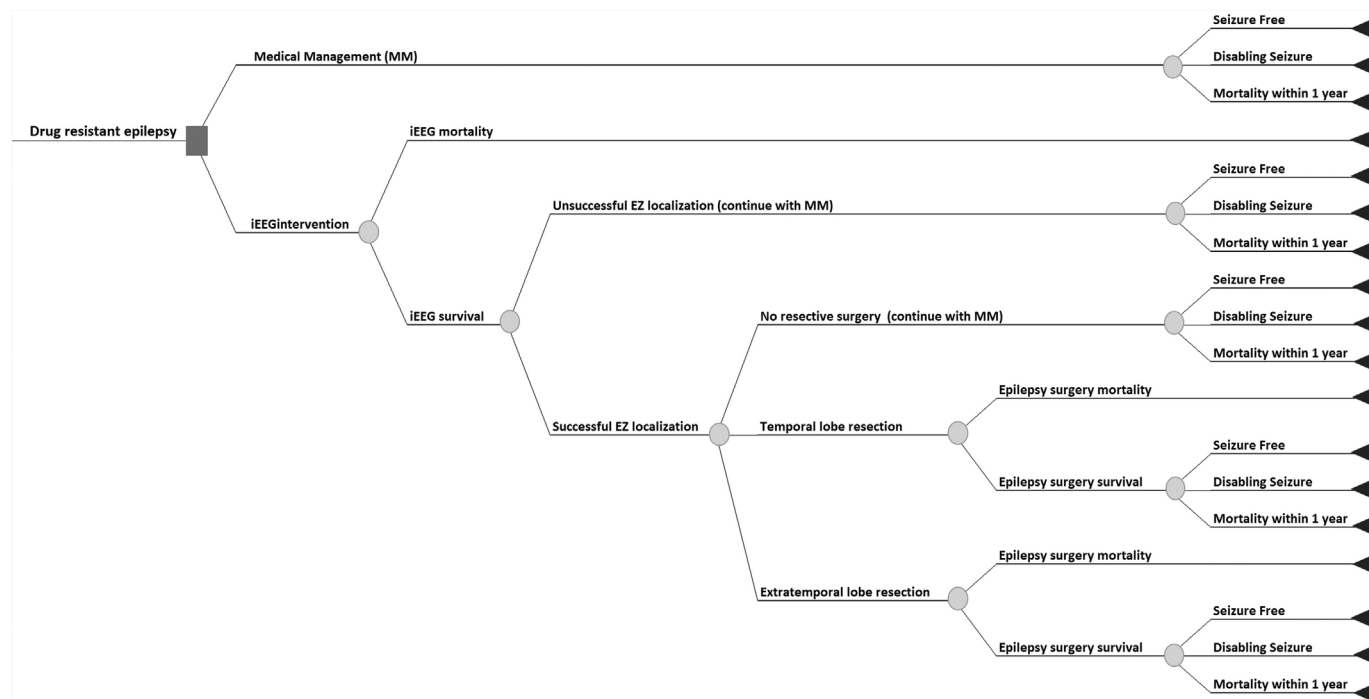


Fig. 1. The structure of short-term decision tree model of iEEG intervention. Decision tree starts with a single decision node, which branches into possible outcomes. A decision node, probability nodes, and end nodes are represented by square, circles, and triangles, respectively.

acteristically defined two groups: temporal and extratemporal patient groups in the short-term and long-term model, due to the well-known differences regarding the surgical outcomes among both groups [31].

All patients entering the short-term model are assumed to receive AED treatment during the first year. Following resective surgery, patients reduced AED utilization after the first year of SF in the Markov model.

The structure regarding our long-term model was adapted from a previously published decision analytic models [33,35], aiming to estimate QALYs in patients afflicted with refractory epilepsy who had undergone epilepsy surgery. This model underwent adjustment to local context, longer model time, and different localization of EZ; therefore, we changed the age-specific death rate, the transition probabilities corresponding to long-term outcome estimation and introduced new arms representing the varied effectiveness of the introduction in the event regarding different EZ localizations.

2.1.2. Model inputs

Intracranial EEG monitoring is followed by different neurosurgical interventions (craniotomy or using guiding screws); therefore, the effectiveness of the entire procedure (iEEG followed by surgery) can be described as based upon surgical outcomes. To populate the short- and long-term models with effectiveness data, we conducted a targeted literature review and applied the results of those publications bearing at least a 5-year follow-up and a higher number of patients in the sample.

2.1.2.1. Short- and long-term transition probabilities. Both short-term and long-term models are characterized using a set of probability parameters, which determine the likelihood of possible outcomes. Values for these probability parameters applied in the short- and long-term models are presented in Table 1. The parameters for describing the transitions between the various health states were derived from literature [40–42].

In consideration of the construction of the short-term model, it was inevitable to define the rate of successful EZ localization, surgical eligibility due to iEEG interventions, surgical outcomes

according to the Engel classification system [43], and complication rates (including mortality) associated with invasive procedures (Table 1). In addition to the short-term iEEG-related events, it was necessary to consider the outcome of patients receiving AEDs or undergoing resective surgery in the decision tree, in both temporal and extratemporal groups [40–42,44,45].

Surgical efficacy was defined and measured as the probability of an Engel Class I outcome in the overall patient group in both the short- and long-term models. For example, in the case of SEEG intervention, the probability of Engel Class I outcome at the end of the first, second, fifth, and tenth years are 0.8000, 0.7800, 0.7600, and 0.7400, respectively, for temporal lobe resection, while the corresponding probabilities regarding SDG are 0.5254, 0.4653, 0.4653, and 0.4653. In the case of extratemporal lobe resection, the probability of Engel Class I outcome is lower, 0.4200 for SEEG and 0.4074 for SDG in the first year, and in the case of SDG, it further diminishes to the level of 0.3607 later on.

2.1.2.2. Health-related quality of life model inputs. Utility values applied in our model were estimated by implementing a multilevel regression analysis developed by de Kinderen et al. [46] providing a utility function for transforming clinically relevant epilepsy outcome measures into utility estimates (Supplementary Table 1). Accordingly, we used 0.8940 and 0.5430 utility values in our model for seizure-free patients with epilepsy and for patients afflicted with disabilities.

2.1.2.3. Age and gender distribution and the applied mortality ratio of the model population. The starting age in our model was 35 years, which corresponds to the average age regarding patients with epilepsy in Hungary at the time of entering the surgical program [47]. Based on local data collected from the Medical Center of the University of Pécs [47], it was assumed in the model that the ratio of male-to-female patients was similar to that of the Hungarian population. Therefore, it was not necessary to further adjust the previously published age-specific mortality [48]. The age-specific mortality ratio of the Hungarian population was amended with an excess mortality mainly due to sudden unexplained death in

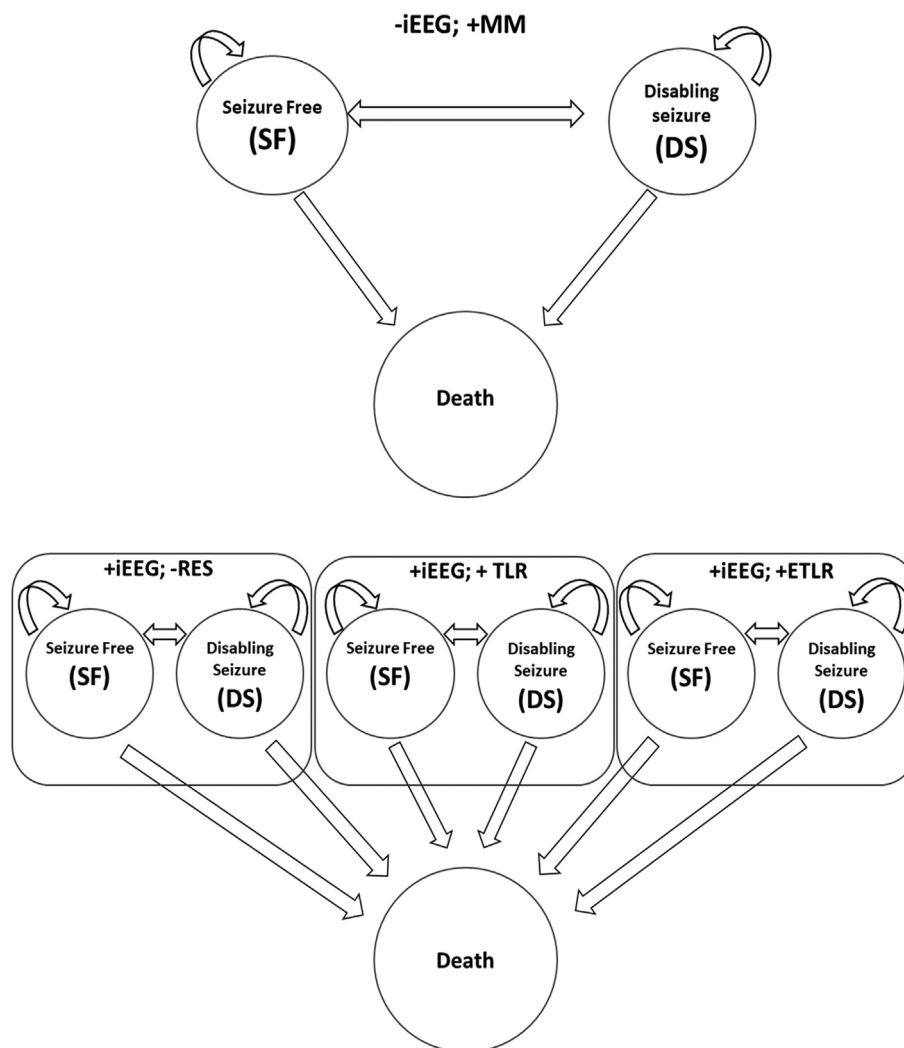


Fig. 2. Health states and transitions applied in the long-term Markov model. (MM: medical management, RES: resective surgery, TLR: temporal lobe resection, ETLR: extratemporal lobe resection).

epilepsy (SUDEP), status epilepticus, accidental death, or suicide [39,40,49,50]. The standardized mortality ratio for seizure-free patients and patients with DS following resective surgery are 1.11 and 5.64, respectively, while it is 5.42 for patients with DS on MM [40]. Detailed age-specific mortality ratio regarding the Hungarian population and the applied excess standardized mortality ratios are in Supplementary Table 2.

2.1.3. Cost calculations

Distinctly, the National Health Insurance Fund Administration in Hungary has not yet estimated the cost and reimbursed the value of intervention. The actual cost regarding the intervention was determined from the provider's perspective considering only direct medical costs, based on the relevant unit costs and resource use at the Department of Neurology and Department of Neurosurgery of the Medical Center of University of Pécs. Short- and long-term medication costs regarding AED treatment were calculated based on data provided by the National Institute of Clinical Neurosciences, Budapest.

The cost analysis was performed using a microcosting method involving resource utilization to every subprocess of iEEG diagnostic procedure based on a detailed measurement of time and materials used and based on consultations with clinicians and assistants. Unit costs for each cost component were calculated based on the actual costs retrieved from the accounting system of University of Pécs. To incorporate the cost of the complications,

we used the probability of occurrence of adverse events derived from literature [25,51–53], which was multiplied with the unit cost in treating the given adverse events.

The total direct cost of iEEG interventions was calculated as a product of resource use and unit cost. The amount of indirect costs and fix overheads were separately calculated and allocated to each department. Total cost regarding iEEG interventions occurred in the first year and applied in the first year within the decision tree model.

The National Institute of Clinical Neurosciences has handsomely provided access to their research database in reference to medication use among patients with epilepsy in an anonymized form. Based on the outcome of 53 patients, regarding their medication use and seizure status prior to and following epilepsy surgery, we calculated the medication cost by multiplying the average medication use with the actual price of the medication [54].

All costs were originally calculated in Hungarian forints (HUF) and converted into euros (€). Based on the current data from the Hungarian Central Bank, 2019, we applied an exchange rate of 320 forints to the euro.

2.1.4. Sensitivity analyses

To explore the impact of parameter uncertainty regarding ICER estimate, a series of one-way deterministic sensitivity analyses (DSA) were performed. The values of the analyzed parameters were varied over a range of plausible values. Mortality rates, prob-

Table 1
Probability parameters applied in the short- and long-term models.

Parameter	SEEG		SDG	
	Value	Source	Value	Source
Invasive EEG				
General parameters				
P (death in iEEG intervention)	0.0033	Hotan et al., 2016 [37]	0.0000	Hedegård et al., 2014 [46]
P (successful localization of EZ)	0.9300	Hotan et al., 2016 [37]	0.9706	Mullin et al., 2016 [44]
P (resective surgery successful EZ localization)	0.7740	Hotan et al., 2016 [37]	0.8235	Mullin et al., 2016 [44]
P (death in resective surgery)	0.0049	Hotan et al., 2016 [37]	0.0049	Hotan et al., 2016 [37]
P (temporal lobe localization of EZ)	0.7700	Devaux et al., 2008 [38]	0.7700	Devaux et al., 2008 [38]
P (extratemporal lobe localization of EZ)	0.2300	Devaux et al., 2008 [38]	0.2300	Devaux et al., 2008 [38]
Probability of Engel Class I outcome in case of temporal lobe resection				
P (1-year seizure-free rate after surgery)	0.8000	Cohen-Gadol 2006 [34]	0.5254	Own calculation based on MacDougall et al. (2009) [35]
P (2-year seizure-free rate after surgery)	0.7800		0.4653	
P (5-year seizure-free rate after surgery)	0.7600		0.4653	
P (10-year seizure-free rate after surgery)	0.7400		0.4653	
Probability of Engel Class I outcome in case of extratemporal lobe resection				
P (1-year seizure-free rate after surgery)	0.4200	Cohen-Gadol 2006 [34]	0.4074	Own calculation based on MacDougall et al. (2009) [35]
P (2-year seizure-free rate after surgery)	0.4200		0.3607	
P (5-year seizure-free rate after surgery)	0.4200		0.3607	
P (10-year seizure-free rate after surgery)	0.4200		0.3607	
Seizure remission after resective surgery if not seizure-free at the end of year 1 (annual prob)				
P (2- to 5-year remission not seizure-free after the 1st year)	0.0590	Choi et al. (2008) [33]		
P (6-year remission not seizure-free after the 1st year)	0.0200			
Medical management				
Probability of Engel Class I outcome in case of third-line add-on medical therapy				
P (1-year seizure-free rate)	0.0800	Choi et al. (2008) [33]		
P (2- to 5-year seizure-free rate)	0.0470			
P (6-year seizure-free rate)	0.0160			
Seizure relapse if seizure-free at the end of year 1 (annual prob)				
P (relapse third-line add-on medical therapy)	0.2540	Choi et al. (2008) [33]		

abilities, and utility parameters were varied in a range of ±10%, while cost parameters varied at or about ±25% of the default value.

Additionally, in consideration of the impact regarding the full theoretical range of values associated with uncertain variables characterized by their distributions, we developed a Monte Carlo simulation-based probabilistic sensitivity analysis (PSA). For this purpose, we used the results of the presented publications; however, rather than simply using measures of central tendency parameter values, a distribution was assigned to each parameter, reflecting uncertainty in the true value. The estimates for transition probabilities were assumed to follow a beta distribution, while the cost and utility values were assumed to follow a gamma distribution in accordance with ISPOR recommendation [55]. Based on the original real-world data reported from observational studies, we ran 1000 simulations in the Monte Carlo analysis and obtained the corresponding incremental cost and QALY value of each alternatives, which we graphically represented as a scatter plot in the cost-effectiveness plane. These simulations were also used to compute the cost-effectiveness acceptability curves (CEAC) for both SEEG and SDG interventions depicting the probability regarding being cost-effective for each alternative using different values of willingness to pay threshold per QALY.

3. Results

3.1. Costs

The iEEG intervention is implemented in a process comprising five subprocesses and a subsequent resective surgery performed either immediately following the monitoring phase or separately, dependent upon the applied methodology. These subprocesses followed the common course of hospital interventions (admission and preparation for implantation, implantation, monitoring, des-implantation, discharge, and the resective surgery) and include events associated with homogeneous cost structure from a cost and value perspective. Detailed resource use and unit cost data are presented in Supplementary Table 3.

Comprehensively, the implantation of deep electrodes and the monitoring phase were accountable for four-fifths of the overall cost regarding SEEG intervention due to excessive costs of disposable deep electrodes, related instruments, and numerous monitoring days (Table 2). However, in the case of SDG intervention, the lower cost of strip/grid electrodes has significantly reduced the cost regarding the implantation subprocess.

In our analysis, the drug costs associated with the treatment of refractory epilepsy prior to surgery is € 80.2 per month (1€ = 320HUF). Because of the reduction in symptoms regarding epilepsy and the consequent reduction of pharmaceutical treatment, the cost decreased in both population of Engel class I outcome patients and Engel II–IV outcome patients one year following the resective surgery to the level of € 25.8 per month and € 65.6 per month, respectively.

3.2. Incremental cost-effectiveness ratio

Our results demonstrate that both SEEG and SDG interventions represent a more effective strategy when compared with MM (Table 3). The total discounted cost of SEEG and SDG were € 32,760 and € 25,028 representing € 18,108 and € 10,375 additional costs compared with MM, respectively. However, they are providing an additional 3.931 (in SEEG group) and 3.444 QALYs (in SDG group) correspondingly. Hence, the ICER of SEEG is € 4607 per QALY gain, while the ICER for SDG is € 3013 per QALY gain, compared with MM, at a threshold of three times the GDP per capita regarding the previous year, which was € 41,058. Thus, iEEG interventions are definitely cost-effective under the basic assumptions and limitations representative of our model.

3.3. Deterministic sensitivity analysis

To evaluate the effect of parameters' uncertainty regarding ICER, one-way DSA were performed, and the result was depicted using a Tornado diagram. Out of 30 parameters, only 11 had a noteworthy effect upon the ICER representing at least € 300 or € 200

Table 2
Cost of iEEG subprocesses and the resective surgery grouped by intervention type (1€ = 320HUF).

Cost of iEEG subprocesses and resective surgery				
	SEEG		SDG	
	Value	% of total	Value	% of total
Admission and preimplantation	1363 €	5,7%	1363 €	8,7%
Implantation (with the cost of electrodes)	13,148 €	54,6%	4815 €	30,6%
Monitoring	6294 €	26,2%	6294 €	40,0%
Desimplantation	1086 €	4,5%	1086 €	6,9%
Discharge	181 €	0,8%	181 €	1,2%
Resective surgery	1995 €	8,3%	1995 €	12,7%
Total cost	24,067 €	100,0%	15,734 €	100,0%

decrement or increment in the case of SEEG and SDG, respectively. In consideration of SEEG, the most influential parameters were utility in seizure-free state, the cost regarding the monitoring procedure, the cost of disposable electrodes, followed by the probability of resective surgery given a successful EZ localization, successful localization of EZ, and medication cost regarding patients in a DS state. In view of SDG, the cost of monitoring procedure and the probability of patients remaining in DS state following surgery were the most significant parameters. However, it is clear that these changes in parameters did not lead to a substantial change in the ICER. Therefore, the parameter uncertainty bore no considerable influence in the evaluation of cost-effectiveness (supplementary Figs. 1 and 2).

The traditional DSA regarding iEEG interventions was complemented with case scenario analyses, in which we have set the given parameter to its extreme. Within these extreme events, the elimination of utility difference between DS and SF states bears the utmost effect and increased the ICER of SEEG and SDG interventions to 17,073 € per QALY and 10,829 € per QALY, respectively. The elongation of monitoring phase from the average 13 days to 52 days increased the ICER to 9361 € per QALY and 8452 € per QALY, while a two times increase in the number of electrodes required for the intervention increased the ICER to 7300 € per QALY and 3694 € per QALY, respectively. Scenarios in which we set the AED cost to the preoperational level, or increasing the cost of treating side effects by a factor of 10, had only a minor effect on the ICER regarding the interventions. All these scenarios resulted in an ICER lower than 41,000 € per QALY, representing a cost-effective outcome.

3.4. Probabilistic sensitivity analysis

Based on the detailed PSA, 99.5% and 99.7% of the simulations resulted in a cost-effective outcome regarding SEEG and SDG intervention, respectively. The vast majority of the Monte Carlo simulations are below 41,000 € per QALY, as depicted by a scatter plot

Table 3
Incremental cost and quality adjusted life year (QALY) estimates for SEEG and SDG interventions and the corresponding incremental cost-effectiveness ratio (ICER) (1€ = 320HUF).

Incremental cost effectiveness ratio of iEEG intervention					
	Cost	QALY	Incremental cost	Incremental QALY	ICER
Medical management	14,652 €	8.304			
SEEG	32,760 €	12.235	18,108 €	3.931	4607 € per QALY
SDG	25,028 €	11.748	10,375 €	3.444	3013 € per QALY

regarding the cost-effectiveness plane for both SEEG and SDG interventions separately (Fig. 3).

The CEAC demonstrate the inflection point of the function is at or near 3000 € for SEEG and 2000 € for SDG, which means above these numbers, the ‘willingness to pay’ threshold limits the corresponding intervention is cost-effective when compared with MM (Fig. 3).

4. Discussion

4.1. Key findings

When analyzing the economic consequences regarding epilepsy, treatment modeling can be used to produce estimates of the cost and benefit of the specified treatment. The results of our analyses demonstrate how, in Hungary, the introduction of these iEEG diagnostic interventions into the presurgical workflow of drug-resistant epilepsy is cost-effective when compared with MM in Hungary, at the conventional three times the GDP per capita cost effectiveness thresholds. Although this conclusion is slightly sensitive to the changes in utility values, the success rate of surgery, the probability of SF after epilepsy surgery, the cost of the disposables implanted during the intervention, the rate of resective surgery given a successful EZ localization, or the cost and consumption of AEDs and sensitive to the cost of invasive monitoring, the result of our analyses remained cost-effective in almost every scenario. Moreover, the robust result of our PSA further confirms and consolidates the result of our analyses.

4.2. Strengths and limitations

Notably, the modifications we have implemented on the preceding decision analytic models allowed us to incorporate new results of invasive EEG monitoring, to use time-dependent changes in transition probabilities, to retain the opportunity of further amendments, and it is flexible to accommodate the analysis for different country-specific circumstances. The model can also be adapted to evaluate additional alternative treatment strategies consisting of subsequent tests or a combination of tests and can be extended to accommodate new data as it surfaces and is available.

In addition to its strengths, several limitations of our model are worth consideration. First, we must emphasize the available literature on the short- and long-term effectiveness of invasive epilepsy monitoring, on the quality of life regarding epilepsy, and the corresponding utility values that are highly fragmented and representing a lower level of evidence. Additionally, the application of SF as a sole outcome may not represent all benefits provided by the iEEG interventions; however, the quantification of these benefits without proper data is impossible. The lack of an appropriate control group may convey further limitation. For this reason, it was assumed that patients undergoing iEEG intervention or MM regardless of their treatment or preceding patient pathway had the same disutility values and increased mortality rates for “seizure-free” and “disabling seizure” health states. Mortality due to a resective surgery is assumed to be the same for temporal lobe and extratemporal lobe localization. We further assumed that all of the relevant expertise exists as spare capacity, and the technology is already available; thus, there is no ‘learning-curve’ associated with the implementation of iEEG interventions. Even though the thorough intent to quantify the sensitivity of our model to parameters applied, the changes in the parametrization and type of background probability distributions used may have an effect on the final result of the PSA. Additionally, incorporation of parameters not considered in our framework will likely impact the base case results.

4.3. Generalizability and transferability

We developed a generalizable model of iEEG, which is transparent, highly adjustable, and transferable within different jurisdic-

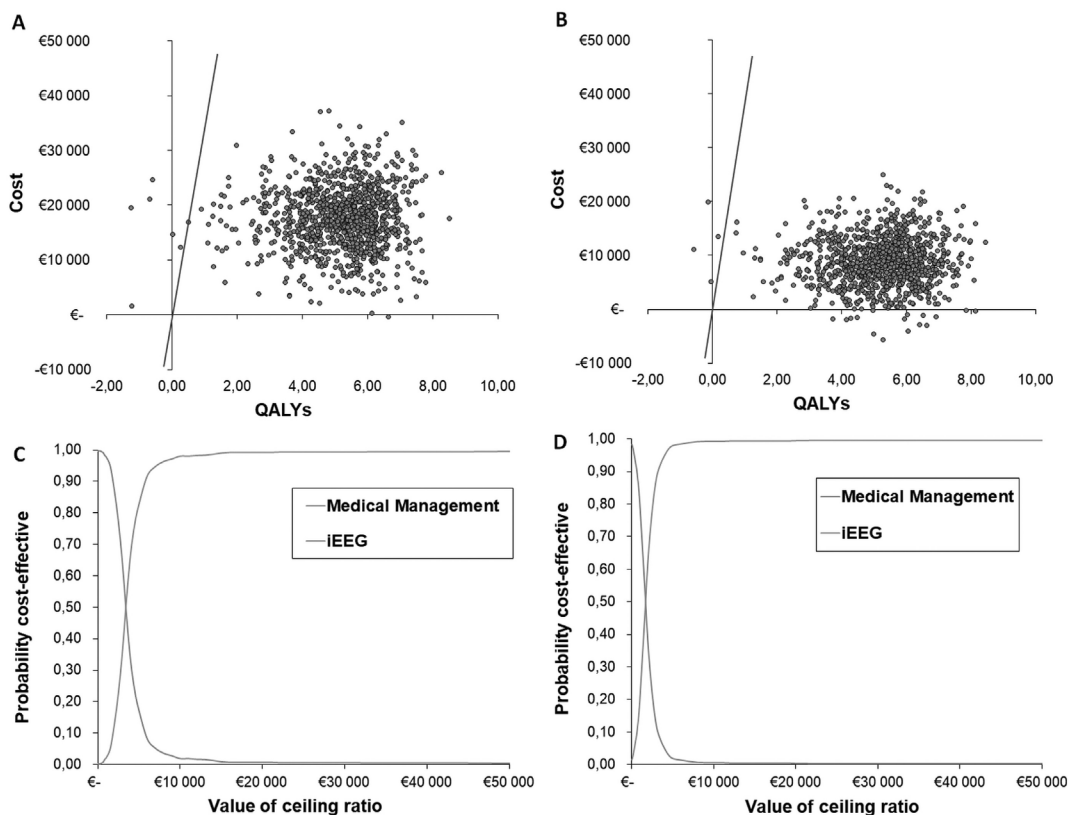


Fig. 3. Probabilistic sensitivity analysis results of SEEG (A) and SDG (B) interventions. The line going through the origin represents the current willingness to pay threshold/QALY; Cost-effectiveness acceptability curve of SEEG (C) and SDG (D) intervention. Y-axis: The probability of accept the given intervention as a cost-effective technology for a given willingness to pay threshold; X-axis: The decision makers' willingness-to pay threshold per QALY. In Hungary, the threshold is three times the GDP capita, which is currently 41,000 Euro;

tions. The generalizability of our findings regarding the outcome of iEEG interventions in the entire patient population is conditional due to the efficacy data of the original research findings. In spite of the difficulties to define the similarities and differences of the risk profiles of different patient populations enrolled in these observational studies due to the lack of control group and the probable presence of selection bias, the limited sensitivity of our model to parameter uncertainty presented in the DSA indicated our results are indeed generalizable.

Even though the transferability of our cost-effectiveness results must be assessed locally, the intended adaptability and flexibility of our model concept might facilitate the implementation and reimbursement of this technology in other jurisdictions as well. The model presented in this study can be adapted to collect information on local age-related mortality dataset and valid cost vectors related to the intervention and comparator technology.

4.4. Policy implications

The invasive EEG monitoring regarding refractory patients with epilepsy throughout Hungary is currently not available in either private or public hospitals, largely due to its enormous cost associated with the implantation of electrodes and monitoring. Our study demonstrated these procedures throughout Hungary are cost-effective when compared with MM. Based on our model and analysis, the National Health Insurance Fund Administration has already acknowledged and confirmed the cost-effectiveness regarding iEEG interventions throughout Hungary, supporting the introduction of iEEG into the Hungarian reimbursement system as a new procedure and initiated the establishment of two new DRG codes.

Funding

This research was supported by the EFOP-3.6.1-16-2016-00004 Comprehensive Development for Implementing Smart Specialization Strategies at the University of Pécs project, which is supported by the Hungarian Government and cofinanced by the European Union and the European Social Fund. The study was also supported by the Hungarian Brain Research Program 2 (2017-1.2.1-NKP-2017-00002) financed by the European Union and the Hungarian Government.

Declaration of competing interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107488>.

References

- [1] Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001;10:306–16. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0584>.
- [2] Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:463–76. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826060-00002>.
- [3] Ekman M, Forsgren L. Economic evidence in epilepsy: a review. *Eur J Health Econ* 2004;5:36–42. <https://doi.org/10.1007/s10198-005-0287-0>.
- [4] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res* 2009;85:31–45. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003>.
- [5] Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single

- seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9).
- [6] Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2015;22:24–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>.
- [7] Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006;129:18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>.
- [8] Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin* 2015;45:113–9. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.006>.
- [9] Alarcón G, Valentín A, Watt C, Selway RP, Lacruz ME, Elwes RDC, et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:474–80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.077289>.
- [10] Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol* 2009;66:1491–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.283>.
- [11] Chapman K. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:710–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.026757>.
- [12] McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, Guye M, Gavaret M, Da Fonseca AT, et al. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain* 2007;130:3169–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awm218>.
- [13] Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmieri A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57:1735–47. <https://doi.org/10.1111/epi.13515>.
- [14] Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010;6:537–50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.131>.
- [15] Bancaud J, Talairach J. La stéréoencéphalographie dans l'épilepsie. Informations neurophysio-pathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique; 1965.
- [16] Bruce DA, Bizzi JW. Surgical technique for the insertion of grids and strips for invasive monitoring in children with intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2000;16:724–30. <https://doi.org/10.1007/s003810000336>.
- [17] Talairach J. Stereotaxic approach to epilepsy. *Methodology of anatomofunctional stereotaxic investigations. Progr Neurol Surg* 1973;5:297–354.
- [18] Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005;57:706–18. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000176656.33523.1e>.
- [19] Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, Crevier L, Carmant L, Lortie A, et al. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:458–66. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02910.x>.
- [20] Katz JS, Abel TJ. Stereoelectroencephalography versus subdural electrodes for localization of the epileptogenic zone: what is the evidence? *Neurotherapeutics* 2019;16:59–66. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00703-2>.
- [21] Engel J. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2018;31:192–7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000528>.
- [22] Abou-Al-Shaar H, Brock AA, Kundu B, Englot DJ, Rolston JD. Increased nationwide use of stereoencephalography for intracranial epilepsy electroencephalography recordings. *J Clin Neurosci* 2018;53:132–4. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.064>.
- [23] Chabardes S, Abel TJ, Cardinale F, Kahane P. Commentary: understanding stereoelectroencephalography: what's next? *Neurosurgery* 2018;82:E15–6. <https://doi.org/10.1093/neuros/nvx499>.
- [24] Voornhies J, Cohen-Gadol A. Techniques for placement of grid and strip electrodes for intracranial epilepsy surgery monitoring: pearls and pitfalls. *Surg Neurol Int* 2013;4:98. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.115707>.
- [25] Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2013;54:828–39. <https://doi.org/10.1111/epi.12073>.
- [26] Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav* 2018;80:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041>.
- [27] Putz R, Pabst R. *Sobotta atlas of human anatomy, 1, 2006*. p. 419.
- [28] Centeno RS, Yacubian EMT, Caboclo LOSF, Carrete Júnior H, Cavalheiro S. Intracranial depth electrodes implantation in the era of image-guided surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:693–8. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000500022>.
- [29] Mehta AD, Labar D, Dean A, Harden C, Hosain S, Pak J, et al. Frameless stereotactic placement of depth electrodes in epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2005;102:1040–5. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1040>.
- [30] González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, Gale J, Smithson S, Najm I, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;78:169–79. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001034>.
- [31] Toth M, Papp KS, Gede N, Farkas K, Kovacs S, Isnard J, et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2019;70:12–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.022>.
- [32] Yang M, Ma Y, Li W, Shi X, Hou Z, An N, et al. A retrospective analysis of stereoelectroencephalography and subdural electroencephalography for preoperative evaluation of intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:13–20. <https://doi.org/10.1159/000453275>.
- [33] Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess (Rockv)* 2012;16:1–163. <https://doi.org/10.3310/hta16340>.
- [34] Garcia-Lorenzo B, Del Pino-Sedeño T, Rocamora R, López JE, Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martín MM. Stereoelectroencephalography for refractory epileptic patients considered for surgery: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. *Clin Neurosurg* 2019;84:326–38. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyv261>.
- [35] Hinde S, Soares M, Burch J, Marson A, Woolacott N, Palmer S. The added clinical and economic value of diagnostic testing for epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108:775–81. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.02.002>.
- [36] Pentek M, Bereczky D, Gulácsi L, Mikudina B, Aranyi Z, Juhos V, et al. Survey of adults with epilepsy in Hungary: health related quality of life and costs. *Ideggyogy Sz* 2013;66:251–61.
- [37] Oberfrank F, Donka-Verebes É, Boncz I. Health insurance cost of epilepsy in Hungary—a cost of illness study. *Value Health* 2013;16:A546. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1398>.
- [38] Ministry of Human Capacities. Health Technology Assessment Guideline - Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költség-hatékonyági elemzések készítéséről, 2017.
- [39] Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:17–26. <https://doi.org/10.1111/epi.13604>.
- [40] Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *JAMA* 2008;300:2497. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.771>.
- [41] Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104:513–24. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.513>.
- [42] MacDougall KW, Burneo JG, McLachlan RS, Steven DA. Outcome of epilepsy surgery in patients investigated with subdural electrodes. *Epilepsy Res* 2009;85:235–42. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.014>.
- [43] Engel JJ, Van Ness P, Rasmussen T, Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Jr EJ, editor. *Surg. Treat. epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 609–21.
- [44] Hotan GC, Struck AF, Bianchi MT, Eskandar EN, Cole AJ, Westover MB. Decision analysis of intracranial monitoring in non-lesional epilepsy. *Seizure* 2016;40:59–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.010>.
- [45] Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, et al. La chirurgie de l'épilepsie en France. Évaluation de l'activité Neurochirurgie 2008;54:453–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.041>.
- [46] de Kinderen RJA, Wijnen BFM, van Breukelen G, Postulard D, Majoie MHJM, Aldenkamp AP, et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time trade-off study. *Epilepsy Res* 2016;125:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.05.005>.
- [47] Lőrincz KN, Bóné B, Tóth M, Horváth R, Kovács N, Komoly S, et al. Postoperative outcome of surgical interventions for epilepsy between 2005 and 2016 at the Epilepsy Center of Pécs. *Orv Hetil* 2019;160:270–8. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31321>.
- [48] Badó K, Boros J, Feldmann K, Ferencz-Kis I, Györke J, Kovács F, et al., editors. *Yearbook of health statistics 2014*. Budapest: Hungarian Central Statistical Office; 2014.
- [49] Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999;46:45–50. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199907\)46:1<45::AID-ANA4>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199907)46:1<45::AID-ANA4>3.0.CO;2-I).
- [50] Nilsson L, Ahlborn A, Farahmand BY, LNET AL. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients 2003;44:575–81.
- [51] Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia* 2016;57:386–401. <https://doi.org/10.1111/epi.13298>.
- [52] Hedegård E, Bjellvi J, Edelvik A, Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:716–20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306465>.
- [53] Yan H, Katz JS, Anderson M, Mansouri A, Remick M, Ibrahim GM, et al. Method of invasive monitoring in epilepsy surgery and seizure freedom and morbidity: a systematic review. *Epilepsia* 2019;60:1960–72. <https://doi.org/10.1111/epi.16315>.
- [54] Kovács S, Fabó D, Tóth M, Boncz I, Zemplényi A. PMD63 - potential long-term savings resulted from the introduction of invasive EEG monitoring as a preoperative diagnostic procedure in epilepsy surgery in Hungary. *Value Health* 2018;21:S253. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.1512>.
- [55] Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Health* 2012;15:835–42. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.014>.



Should Hungary Pay More for a QALY Gain than Higher-Income Western European Countries?

Sándor Kovács^{1,2} · Bertalan Németh² · Dalma Erdősi¹ · Valentin Brodzsky³ · Imre Boncz⁴ · Zoltán Kaló^{2,5} · Antal Zemplényi^{1,2}

Accepted: 29 November 2021
© The Author(s) 2022

Abstract

Objectives Cost-effectiveness thresholds (CETs) play a particularly important role in the reimbursement decisions of health technologies in countries with limited healthcare resources. Our goal is to develop a scientifically solid proposal for a revised cost-effectiveness threshold, as part of the planned review of the Hungarian health economic guidance.

Methods The Threshold Working Group of the Hungarian Health Economics Association performed a targeted review on CETs in European countries. International trends on CETs served as a basis for our recommendation, which was discussed at the Association's workshop and deliberated at an expert committee meeting with representatives from the national health technology assessment (HTA) and healthcare payer bodies, and academic HTA centres.

Results The current Hungarian CET is one of the highest among European countries relative to GDP per capita, and even higher in nominal value than the CET applied by NICE. As opposed to the current, single Hungarian threshold, other European countries apply multiple thresholds. The Working Group recommends that Hungary should also apply multiple CETs in the range of 1.5–3 times GDP per capita with stratification according to the relative quality-adjusted life-year (QALY) gain of the new technology. In addition, multiple CETs in the range of 3–10 times GDP per capita is recommended for technologies in rare diseases.

Conclusions CETs should be aligned with the country's economic performance and should reflect societal preferences. Our recommendation may increase the efficiency of healthcare resource allocation in Hungary by strengthening the role of HTA in the reimbursement decisions and favouring new technologies with higher QALY gain.

Key Points for Decision Makers

Our study provides a comprehensive overview of recent cost-effectiveness thresholds, and contains information on Central and Eastern European countries, which are cited less frequently in the literature.

Cost-effectiveness thresholds in relation to GDP per capita in Central and Eastern European countries, and particularly in Hungary, are higher compared with Western European countries.

The baseline cost-effectiveness threshold in Hungary was proposed to be lowered and equity considerations regarding severity and rarity of the diseases were recommended to be introduced.

✉ Antal Zemplényi
zemplenyi.antal@pte.hu

¹ Division of Pharmacoeconomics, Faculty of Pharmacy, University of Pécs, Pécs, Hungary

² Syreon Research Institute, Budapest, Hungary

³ Department of Health Economics, Corvinus University of Budapest, Budapest, Hungary

⁴ Institute for Health Insurance, Faculty of Health Sciences, University of Pécs, Pécs, Hungary

⁵ Centre for Health Technology Assessment, Semmelweis University, Budapest, Hungary

1 Introduction

Policy makers all over the world are struggling with developing transparent and verifiable approaches to allocate scarce healthcare resources to the most valuable technologies. Several countries have adopted mandatory cost-effectiveness analysis to inform coverage decisions, where health gains are expressed as quality-adjusted life-years (QALYs). Incremental cost-effectiveness ratios without a cost-effectiveness threshold (CET) cannot determine whether the gain from a new technology is worth paying for, as decision-makers need to know the maximum amount of incremental financial resources that is considered appropriate to pay for one additional unit of health gain [1].

To manage increasing demands is a particular challenge in countries with limited financial resources compared with more affluent countries in Western Europe or North America. Although Hungary implemented mandatory health technology assessment (HTA) methodologies starting from 2004, including cost-effectiveness analysis to support pricing and reimbursement decisions of new pharmaceuticals and later expanded this to medical devices as well [2], the potential to support efficient resource allocation has not been fully realised.

In the initial period only an implicit CET was applied in Hungary, then in the 2011 update of the methodological guidelines the conventionally used two to three times the gross domestic product (GDP) per capita per QALY gained threshold was published by the Ministry of Human Resources [3]. From 2017, the lower threshold was

eliminated from the methodological guidelines, and only the single CET of three times GDP per capita (44,845 € in 2019) has been applied [4]. With the economic growth in Hungary, the actual threshold has grown over the years, and has even surpassed the constant thresholds in Western European countries. To put this into context, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England has used an explicit and constant CET of between 20,000 and £30,000 GBP per QALY gained [5], which has not been changed with the growth rate of the British economy. The NICE thresholds correspond to 22,785 € and 34,178 € in 2019 in actual exchange rate, the lower bound is 51% and the upper bound is 76% of what is used in Hungary for coverage decisions (see Fig. 1).

This difference between the two countries is particularly striking when we also take into account that per capita GDP in Hungary was 40% of that in the UK in average between 2011 and 2019. It is worth noting that the Hungarian policy-making practice of reducing the number of CETs goes against the international trends and even the UK practice. In the UK end-of-life criteria were introduced in 2009 and the practice has led to the application of a maximum weight of 2.5 from a starting point of £20,000 per QALY [7, 8]. In 2017 further thresholds were introduced for highly specialised technologies (HST), treatments for very rare conditions and fast-track medicines (£100,000 per QALY—320% of the GDP per capita), which can be increased up to £300,000 (960% of the GDP per capita) in case of curative therapies with over 30 QALY gain [9]. A comparison of the Hungarian and UK CETs between 2011 and 2019 is shown in Fig. 2.

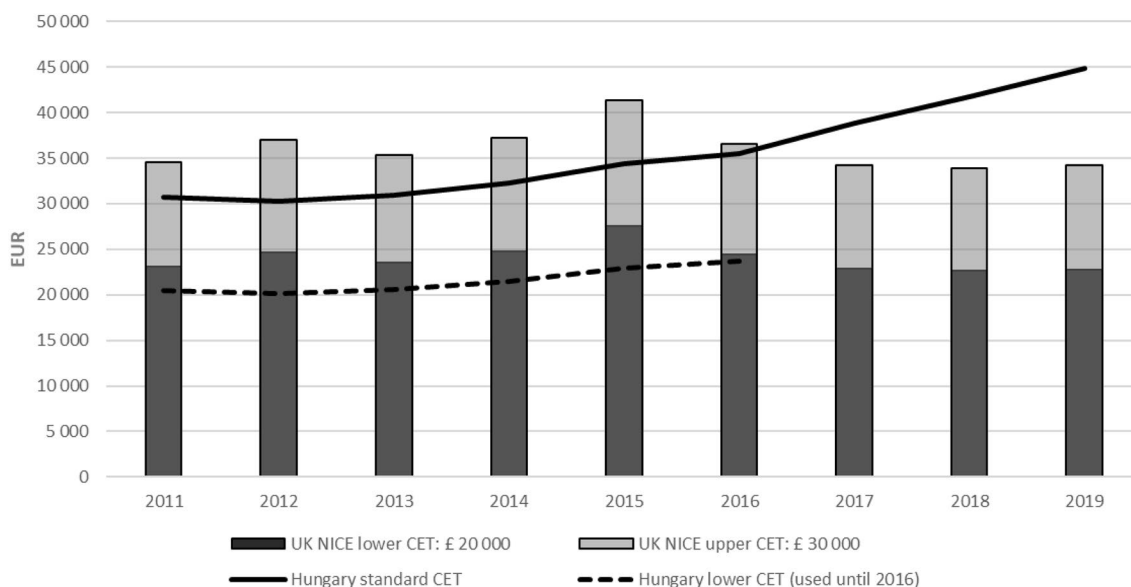


Fig. 1 Actual value of the Hungarian CETs compared to the general UK NICE CETs between 2011 and 2019 in Euro. *CET* cost-effectiveness threshold, *NICE* National Institute For Health and Care Excellence. Source of exchange rates: [6]

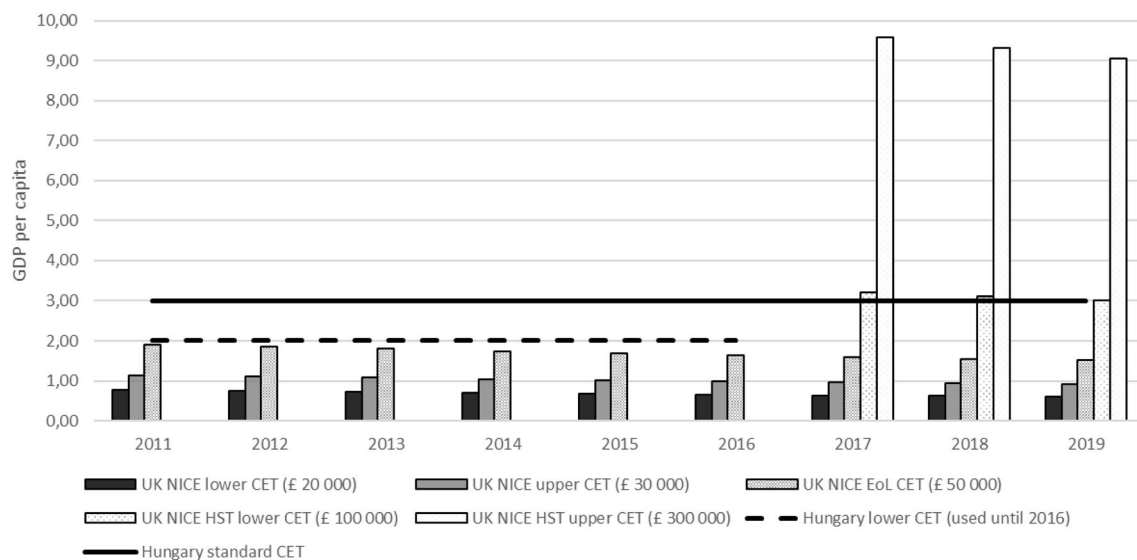


Fig. 2 Hungarian and UK NICE CETs between 2011 and 2019 relative to the GDP per capita. *CET* cost-effectiveness threshold, *EoL* end-of-life, *HST* highly specialised technology, *NICE* National Institute For Health And Care Excellence. Source of GDP per capita: [10]

Setting the appropriate CET is challenging. If the threshold is set too low, treatments with good value for money will be rejected, resulting in a loss of health for the society [1]. On the other hand the very high CET leads both to the inefficient allocation of resources [11] and to a suboptimal functioning of HTA in supporting coverage decisions, as technologies might easily meet the cost-effectiveness criteria but will still not be reimbursed [12] or will be reimbursed with hidden restrictions [13, 14] due to unaffordability caused by the budget constraints, the primary cause of patient access limitations [15]. Therefore, CET needs to be better aligned with the country's financial resources to help meet the payer's requirement to maximise health from the budget available for the introduction of new technologies.

The other concern with the Hungarian CET is that the application of a rigid single threshold does not allow the use of the HTA framework for adopting highly specialised technologies (e.g., orphan medicines for treating ultra-rare diseases), which are very expensive and likely cannot meet the cost-effectiveness criterion. Consequently, in Hungary these technologies are reimbursed without any judgement on the value-based price often on a named patient basis [16].

Due to the expiry of the current guidance at the end of 2020, the College of Healthcare Professionals established a Guideline Revision Committee (VB, IB, ZK, AZ and eight other non-author members) to update the “Guideline for Economic Evaluations in Healthcare in Hungary” [4]. Members were appointed by the College of Healthcare Professionals (institution of Health Care State Secretariat of the Ministry of Human Capacities) representing academia, National Health Insurance Fund, and the national HTA agency in Hungary. The head of the national HTA Agency

chaired the Committee. As part of this work, the Committee asked the Hungarian Health Economics Association (ISPOR Hungary Chapter) to lay out new recommendations for a revised CET in Hungary.

The current study is a summary of the work of the Association's Threshold Working Group (SK, BN, DE, AZ and two other non-author members) to provide a scientifically sound basis for developing recommendations. The objective of this work was threefold. The main aim of this work was to provide recommendations for a new CET to be used for evaluating cost-effectiveness in the Hungarian health-care system. In order to develop an informed proposal, it was necessary to know the practices of other countries in setting thresholds. Therefore, the second aim of the work was to collect the explicit values of CETs from the CEA guidelines in the European countries and assess how these relate to the countries' GDP per capita, a proxy for economic constraints on health spending. In this way, we can assess how the Hungarian threshold compares with thresholds in other European countries. The other aim was to review what additional factors were taken into account when assessing the cost-effectiveness of a technology, represented by the criteria used to apply multiple CETs.

2 Methods

2.1 Identification of Guidelines

We identified HTA agencies in Europe using a list from a recently published review [17]. For each HTA agency, we searched the websites, looking for publicly available

methodological guidance (in any language), either as guidelines or as methodological advisory documents. For countries where such documents were not available, local experts were asked to provide references for documents describing the value of CET. The participants were identified in an iterative process in which the professional networks of the Threshold Working Group were used. The main selection criteria were familiarity with cost-effectiveness thresholds and HTA in their own country. Overall, nine experts from the Czech Republic, Denmark, Ireland, Lithuania, Poland, Romania, Slovenia and Slovakia contributed to the process.

2.2 Document Review and Data Extraction

After identifying the relevant documents, the following data were extracted for each country: (1) name, year and website location of the guidance document, (2) language of the document, (4) text related to CETs, (5) text on the criteria for multiple thresholds, and (6) values and units of CETs. A data-extraction form was developed and tested by two authors (SK and AZ) on a sample of documents in English and Hungarian to check the feasibility of the process and to ensure that the data collected was suitable and sufficient for the aim of the study. Members of the Thresholds Working Group between May and July 2020 then used the revised extraction form. Two senior reviewers (AZ, SK) then compared the extracted data with the original documents. The threshold values used in 2019 were converted to Euros based on the annual exchange rate in 2019. GDPs of the countries in 2019 were extracted from EUROSTAT and OECD databases. The review of the guidelines was complemented by a review of scientific articles on CETs in European countries to gain a deeper understanding of current trends in the evolution of CETs in this region and an explanation on the rationale for changes. As our aim was to analyse CETs from original sources, we present the results of the data obtained from the guidelines only.

2.3 Development of Recommendations

The development of the proposal for the Hungarian CET was carried out in four consecutive steps. First, the Threshold Working Group summarised the findings of the review of guidance documents, agreed on principles to be considered, and proposed options for the use of the CETs. Participants were senior health economists from university centres and pharmaceutical companies with extensive experience in conducting economic evaluations.

Second, the results of the review and the proposed options for CETs were presented and discussed in detail at a public forum of the Hungarian Health Economics

Association in June 2020. Attendees were voluntary experts representing multiple stakeholder groups, including academia, institutes in the public sector, the healthcare industry and market access consultants. The presentation was followed by an open discussion, where participants made comments and suggestions on what preferences should be considered when setting the value of CETs. These were then summarised by the Threshold Working Group and used to describe the key principles to be considered when developing alternative options for the new CETs. The summary document was made publicly accessible on the Association's website (www.metaweb.hu).

In a third step, the proposed principles and options were presented to the Guideline Revision Committee, which held three online meetings between July and September 2020, where members shared their views, suggested further options, requested additional data analysis, and made textual recommendations on the content of the text related to CETs. The trade-offs of the alternative options were then carefully considered. Reaching consensus was facilitated by the chair of the Working Group (the president of the Hungarian Health Economics Association), who produced a single working document that reflected the advantages and disadvantages of each approach. The working document was presented to the group, iteratively discussed, and narrowed down to one approach until full consensus was reached within the group. Historical data on QALY gains were analysed: the absolute and relative differences in QALYs were calculated based on all HTA dossiers at the national HTA agency in the last 12-month period (i.e., between July 2019 and June 2020) and the distribution of health gains for those recently assessed technologies was examined to simulate the impact of introducing health gains as a criterion for using different levels of CETs. After evaluating the results of the simulations, the recommendations for the CETs were further refined by consensus of the Committee participants.

Fourth, the draft recommendations were then shared in a report format with the representatives of 12 organizations in November 2020, who were invited based on their expertise or involvement in HTA processes. These included HTA and reimbursement decision-makers, pharmaceutical and medical device manufacturers, healthcare providers, consulting companies, and patient organizations. A second public forum was held to clarify stakeholder questions on the draft recommendations. Ten out of the 12 major associations of these stakeholders submitted written feedback as part of the public consultation. These were then evaluated by the Revision Committee and a decision was made by consensus as to which recommendation should be accepted, accepted with changes, or rejected. The final responses were provided to each stakeholder group in written form.

3 Results

3.1 Review of Guidelines

The search of HTA agencies' websites and the information provided by local experts led to the review of CETs from 26 countries. No guidelines could be found in six of the countries examined (Croatia, Denmark, Greece, Malta, Romania, Spain) and there were eight countries (Austria, Belgium, Finland, France, Germany, Italy, Portugal, Switzerland), where no explicit values for the CET were given in the guidelines. In the latter group of countries, CET is either implicit or they use different approaches to support reimbursement decisions (e.g., clinical effectiveness, market price, budgetary impact, etc.). Twelve countries provided information on the CETs in guidelines for the economic evaluation of health technologies. These are summarised in Table 1. More detailed information on the

original sources of CETs can be found in the Electronic Supplementary Material S1.

3.2 Threshold Relative to GDP

CETs should be related in some way to the health budget, whether it is fixed or flexible, and the health budget is mainly determined by the economic constraints of the country, for which GDP per capita is a good proxy indicator. CETs in relation to the GDP per capita were compared to benchmark with regard to how much the economic constraints of the countries differ and to what extent the thresholds follow these ratios.

While all (5/5) of the higher income countries (i.e., higher GDP per capita than the EU-28 average in 2019, 28,610 € [28]) use multiple level thresholds, most (6/7) of the countries with lower GDP per capita (i.e., lower GDP per capita than the EU-28 average) tend to use a single CET (except for Lithuania). In Central and Eastern European (CEE)

Table 1 Thresholds stated in official guidelines (both single and multiple thresholds)

Country	ISO country code	Levels of thresholds	Value as originally stated	CET in EUR (with actual exchange rate)	GDP per capita	Threshold/GDP per capita	Source
Czech Republic	CZE	Single	1,200,000 CZK	44,843 EUR	18,330 EUR	2.4	[18]
Hungary	HUN	Single	3 × per capita GDP	39,540 EUR	13,260 EUR	3.0	[4]
Ireland	IRL	Low	20,000 EUR	20,000 EUR	60,170 EUR	0.3	[19]
		High	45,000 EUR	45,000 EUR		0.7	
Latvia	LTA	Single	3 × per capita GDP	37,530 EUR	12,510 EUR	3.0	[20]
Lithuania	LTU	Low	1 × per capita GDP	14,010 EUR	14,010 EUR	1.0	[21]
		Middle	3 × per capita GDP	42,030 EUR		3.0	
		High	5 × per capita GDP	70,050 EUR		5.0	
Norway	NOR	Interval low	275,000 NOK	30,730 EUR	69,560 EUR	0.4	[22]
		Interval high	825,000 NOK	91,191 EUR		1.3	
Poland	POL	Single	147,024 PLN	33,188 EUR	13,000 EUR	2.6	[23]
Slovakia	SVK	Interval low	28 times the average weekly wage	28,364 EUR	15,860 EUR	1.8	[24]
		Interval high	41 times the average weekly wage	41,533 EUR		2.6	
Slovenia	SVN	Single	25,000 EUR	25,000 EUR	20,700 EUR	1.2	[25]
Sweden	SWE	Low	100,000 SEK	9800 EUR	43,920 EUR	0.2	[26]
		High	500,000 SEK	49,000 EUR		1.1	
		Very high	1,000,000 SEK	98,000 EUR		2.2	
The Netherlands	NLD	Low	20,000 EUR	20,000 EUR	41,870 EUR	0.5	[27]
		Middle	50,000 EUR	50,000 EUR		1.2	
		High	80,000 EUR	80,000 EUR		1.9	
UK (NICE)	GBR	Interval low	20,000 GBP	22,400 EUR	32,910 EUR	0.7	[7, 8]
		Interval high	30,000 GBP	33,600 EUR		1.0	
		End-of-life	50,000 GBP	56,000 EUR		1.7	

Note: CET value per GDP per capita was calculated as the ratio of the actual CET and the GDP per capita in 2019. Some countries (e.g.) Poland have originally set the CET value based on the GDP (three times per capita GDP), but as the GDP of the country increased and the nominal value of the CET did not change the ratio decreased to 2.6. Source of exchange rates [6]

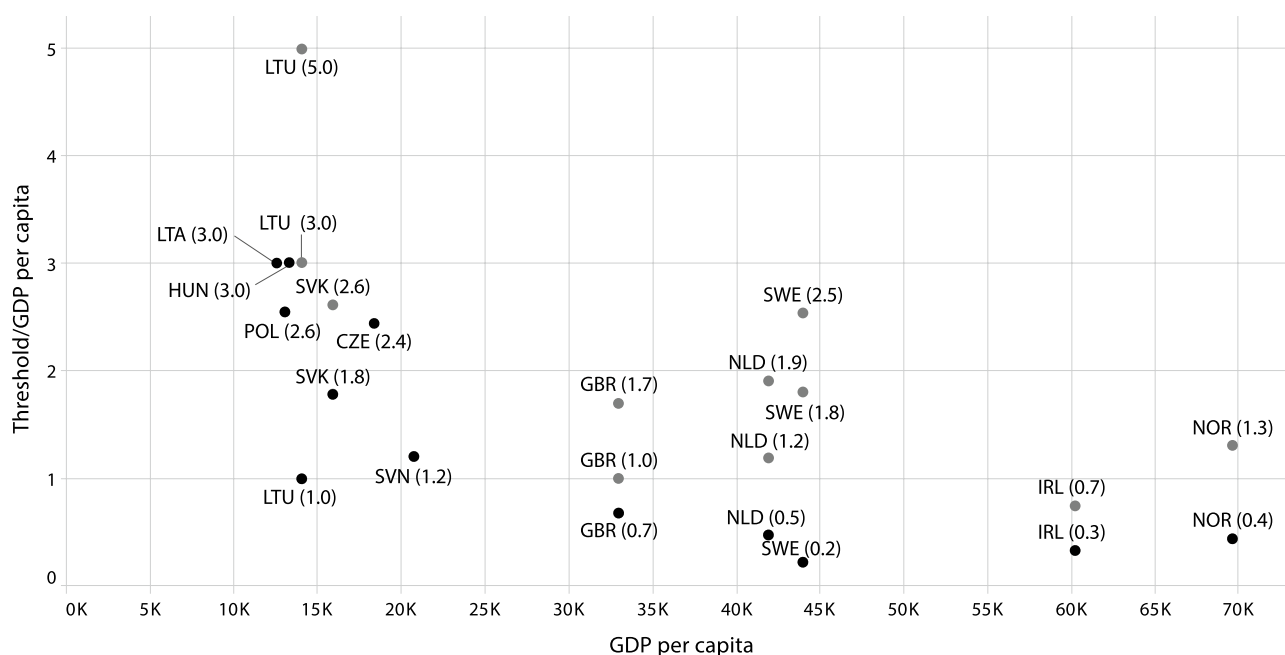


Fig. 3 Cost-effectiveness thresholds per GDP per capita (including multiple thresholds) vs. GDP per capita. *Note:* Black dots represent either the single CET or the lowest value of CET if multiple thresh-

olds are used. *GBR* United Kingdom, *HUN* Hungary, *IRL* Ireland, *LTU* Lithuania, *LTV* Latvia, *NLD* The Netherlands, *NOR* Norway, *POL* Poland, *SVK* Slovakia, *SVN* Slovenia, *SWE* Sweden

countries the CET in relation to the GDP per capita tends to be higher compared with higher income countries (see Fig. 3).

The current CET in Hungary is not only higher in nominal value than the threshold applied by NICE and SMC in the UK, but it is one of the highest among European countries relative to GDP per capita (except for the highest threshold used in Lithuania, under certain conditions). The high value of the CETs in most of the CEE countries is especially noticeable if we depict the lowest levels of the CETs used in each country (black dots in Fig. 2). Above these levels, reimbursement is not guaranteed. The assessment of the cost-effectiveness of a technology is judged against criteria that apply to the use of higher-level CETs (such as in the Netherlands, Norway, Lithuania, etc.). This suggests that CEE countries (and Hungary in particular) have set minor barriers to technologies to meet the requirement of proving to be cost-effective.

3.3 Use of Multiple Thresholds

Several countries have adopted the idea that it would be inappropriate to use a single threshold to decide whether to include new technologies in the reimbursement scheme [29], incorporating equity considerations in their funding decision. Therefore, they have proposed the use of multiple-level thresholds or scales of ceilings as references for the ICER (see Table 2). Main factors considered for using

higher thresholds were: burden of the disease, expressed as absolute or proportional shortfall of QALYs; rare disease designation; and end-of-life treatment status. This means that some societies' willingness to pay for an additional QALY is likely higher for direct life-saving treatments than for interventions that target milder diseases or that slightly reduce the risk of an otherwise healthy population. However, definite conclusions on this can only be made after a thorough investigation of the preferences of the members of societies.

The lower limits of multilevel thresholds range from 0.3 to 1.8 times the GDP per capita, while the highest boundaries are between 0.7 and 5.0 times (10.2 for rare diseases) the GDP per capita. Thresholds higher than 1.8 times the GDP per capita are only used when the relative (or absolute) health gain is high. Therefore, those who are more seriously ill are guaranteed a greater share of the resources.

3.4 Proposal for the Hungarian Cost-Effectiveness Threshold (CET)

Based on the results presented in Sects. 3.2 and 3.3, the Threshold Working Group identified two major problems related to the Hungarian CET, which need to be addressed: (1) it is too high compared to other European countries, 2) it does not reflect other healthcare priorities.

Table 2 Countries with multiple thresholds

Country	Year	Type of scale	Levels	Reference values for cost-effectiveness		Threshold/ GDP per capita	Factors considered for prioritization	Weights
				National currency	EUR			
Ireland	2019	Interval	Low	20,000 EUR	20,000 EUR	0.3	<i>Not stated (CET levels are used for reporting purposes)</i>	
			High	45,000 EUR	45,000 EUR	0.7		
Lithuania	2018	Three classes	Low	Per capita GDP × 1	16,144 EUR	1.0	Disease burden	Disease burden between 0.1 and 0.49
			Middle	Per capita GDP × 3	48,432 EUR	3.0		Disease burden between 0.5 and 0.74
			High	Per capita GDP × 5	80,720 EUR	5.0		Disease burden between 0.75 and 1
Norway	2015	Interval	Low	275,000 NOK	30,730 EUR	0.4	Degree of severity measured as absolute shortfall in HTAs at the group level	Absolute shortfall less than 4
			High	825,000 NOK	91,191 EUR	1.3		Absolute shortfall more than 20
Slovakia	2020	Interval	Low	28,364 EUR	28,364 EUR	1.8	Λ based on five factors: decisions of other countries, number of comparators, shortfall, budget impact, orphan drug	From - 7 points to + 6 point (base case is 35 times the average wage; 1 point corresponds to the average wage of 1 week)
			High	41,533 EUR	41,533 EUR	2.6		<i>Not stated</i>
Sweden	2018	Three benchmark values	Low cost	100,000 SEK	9800 EUR	0.2	Threshold value of 500 000 SEK is used as a starting point, while other aspects (e.g., severity of the disease) are also considered in the decision	
			High cost (baseline)	500,000 SEK	49,000 EUR	1.1		
			Very high cost	1,000,000 SEK	98,000 EUR	2.2		
Netherlands	2016	Three classes	Low	20,000 EUR	20,000 EUR	0.5	Burden of disease expressed as proportional shortfall	Proportional shortfall: 0.1–0.4
			Middle	50,000 EUR	50,000 EUR	1.2		Proportional shortfall: 0.41–0.7
			High	80,000 EUR	80,000 EUR	1.9		Proportional shortfall: 0.71–1.0
UK (NICE)	2020	Interval	Low	20,000 GBP	22,400 EUR	0.7	Qualitative criteria: certainty of the ICER; adequacy of health utility gained; innovative nature of technology; non-health objectives of NHS	<i>Not stated</i>
			High	30,000 GBP	33,600 EUR	1.0		
		Single value		50,000 GBP	56,000 EUR	1.7		

Table 2 (continued)

Country	Year	Type of scale	Levels	Reference values for cost-effectiveness		Threshold/ GDP per capita	Factors considered for prioritization	Weights
				National currency	EUR			
UK (NICE rare conditions and fast-track medicines)	2020	Interval	Low	100,000 GBP	112,000 EUR	3.4	Absolute shortfall	Absolute shortfall ≤ 10
			High	300,000 GBP	336,000 EUR	10.2	Absolute shortfall	Absolute shortfall ≥ 30

3.4.1 Considerations Related to the Level of Hungarian CET

The review revealed that CET in Hungary is not only higher than that of the UK, but relative to the GDP per capita, it is higher than explicit CETs in most of the other European countries. The health expenditure as a share of GDP in Hungary in 2019 is only about 6.4%, far below the EU 27 average of 8.3% [30]. Given that health expenditure as a share of GDP is already low in Hungary, a high threshold to the GDP per capita (i.e., three times the GDP per capita) leads to an unfair spending structure. This is because although new technologies might be nominally 'cost-effective' according to the CET criterion, not every new technology that achieves this will be affordable, and decisions are ultimately made based on lobbying by certain interest groups. In order to take into account the resource constraints, the Revision Committee concluded that Hungarian CET should be reduced for the majority of health technologies and therefore suggested to set the reference CET to 1.5 times the GDP per capita, which is in nominal value (22,422 EUR) similar to what is used in Western European countries (see Table 2), hence it would be difficult to challenge its acceptance by different stakeholder groups.

3.4.2 Equity Considerations

The lower level of CET itself does not fully represent the societal preference of a more equitable distribution of health and healthcare. Much of the literature suggests that resource allocation decisions should also take into account the relative social value of QALYs in different population groups [31–34], which implies different threshold values for different QALYs [35]. A quantitative approach to adjust CETs to represent social values is equity weighting [36], which attributes more or less importance to health benefits relative to others. The factors used for equity weighting (see Table 2) in other countries were heavily discussed in the public forums held by the Working Group, and a consensus was drawn that the Revision Committee should incorporate two factors of equity distribution in the new proposal of CETs: severity and rarity of the diseases.

3.4.3 Severity Factor

Life expectancy in Hungary lags several years behind most EU countries, due to higher death rates from cardiovascular diseases and cancer [37]. Health gains accrued to worse-off population groups might be valued more by society [22], the Revision Committee therefore preferred the concentration of funding to technologies that provide a relatively higher proportion of health to severely ill patients, in order to narrow the gap with the EU in this way. Severity is usually defined in terms of the pre-treatment health state of patients or the

expected QALY in case of no treatment (i.e., future health prospect) [35].

As shown by the practice in Lithuania [21], Norway [22], the Netherlands [27], Slovakia [24] and the UK [5, 7], multiple thresholds allow for incorporating equity weights into the reimbursement decision. The Revision Committee therefore suggested that Hungary should apply multiple CETs, where technologies with high relative health gains should be assessed against the upper bound of CET (i.e., the current threshold of three times per capita GDP), while other technologies with less relative benefits should meet the new, reduced reference criteria (1.5 times per capita GDP) for gaining reimbursement.

The review showed that absolute and proportional shortfall are approaches to obtain weights for adjusting the ICER threshold. The concept of ‘proportional shortfall’ was commonly referred to as a useful approach to quantify severity [38–40]. It proposes that priority should be determined by the proportion of QALYs that people lose relative to their remaining life expectancy due to some illness. The approach of shortfall (either absolute or proportional) requires detailed, up-to-date information in age groups on the potential life-years lost in the country due to the different diseases. This information is currently not available in Hungary. The Revision Committee acknowledged the potential benefits of proportional shortfall and proposed a conceptually similar but simpler equity approach, which can be calculated from traditional economic evaluations without any further research or workload.

The Committee suggested setting priorities based on the incremental relative QALY gains (IRQG), where the numerator is the effect size (difference in QALY of new and comparator treatment), and the denominator is the expected QALY provided by the new treatment:

$$\text{IRQG} = \frac{\text{QALY}_{\text{new technology}} - \text{QALY}_{\text{comparator}}}{\text{QALY}_{\text{new technology}}}$$

A large incremental QALY represents meaningful improvement in health. A relative measure was proposed to be used for most of the technologies as this way the priority of end-of-life treatments will not be marginalised. As such IRQG relies on not only the superiority of a new technology to the comparator, but also reflects the magnitude of the potential improvement relative to the total QALYs, a higher IRQG can be achieved with smaller incremental QALYs in diseases with less expected QALYs.

3.4.4 Analysis of Historical Data on QALYs

Cut-off points were set based on the cumulative distribution of IRQGs in recent HTA dossiers. The quantitative analysis showed that the median IRQG was 0.25, which

is very low, suggesting that the majority of medicines are similar or marginally better than the comparator. The Working Group proposed using the new reference CET (1.5 x GDP per capita) for technologies with relatively low marginal health gain (IRQG \leq 0.25). This means that ceteris paribus around 50% of the technologies would have to be assessed against the new reference CET. As only a small majority of technologies proved to be truly innovative with high relative marginal health gain, the Working Group suggested using the upper CET (3 x GDP per capita) for technologies with IRQG $>$ 0.60, which was only reached by 12% of the technologies in the last 12-month period. Technologies between the two cut-off points (0.25 and 0.60) were proposed to be assessed against a mid-level CET (2 x GDP per capita).

3.4.5 Rarity Factor

The literature demonstrates that some countries assess the value of new drugs for rare diseases differently from technologies for more common diseases, due to unmet need, the emotional nature of neglected diseases, and higher patient expectations [41–44]. The Revision Committee recognised that drugs developed for rare patient populations require a different approach for HTA and concluded that a separate, higher threshold range should be set for orphan medicines, and the CET threshold should be proportional to the absolute health gain, similar to the practice by NICE. The increased threshold positively discriminates patients with rare diseases, and orphan medicines can be included in the positive drug list after proper HTA instead of the current reimbursement method based on the named patient basis, which creates a significant administrative burden for healthcare professionals, patients and the national healthcare payer.

For orphan medicines with EMA designation the Working Group suggested using the absolute incremental QALY gain (difference in the expected QALYs of the new and comparator therapy), as this indicator directly reflects hope for improved longevity of life or quality of life (QoL) gain for the families of paediatric patients with rare diseases, which is a priority area in the light of forthcoming medical technologies (e.g., advanced therapy medicinal products (ATMPs) in spinal muscular atrophy (SMA)). The Revision Committee concluded that for incremental discounted QALY gains of 0.5 or less, the threshold should be three times GDP per capita (equal to the upper level of CETs for other technologies). For incremental discounted QALY gains above 0.5 and below 20, the threshold should range proportionally between three times and ten times GDP per capita. For 20 or more incremental discounted QALY gains, the threshold should be ten times GDP per capita.

4 Discussion

The role of CET is somewhat different in the reviewed countries. In some countries, it is actually a hard rule on the reimbursement of new technologies, while in other countries it is used as a soft tool to inform the decision maker and support negotiation about the actual price of new technologies. Other factors can also be considered when deciding whether to adopt a technology into the reimbursement system. However, without considering cost-effectiveness, it is difficult to improve the allocative efficiency of scarce financial resources.

The WHO-CHOICE [45] has suggested thresholds between one and three times GDP per capita for a year of perfect health gained to guide policymakers on value for money [45]. However, recently WHO researchers have also stated that WHO had not recommended that three times GDP for a year of perfect health gained be considered 'relatively' cost effective [46]. A recent brief report demonstrated growing use and misuse of 1–3 times GDP per capita CETs in low- and middle-income countries without examining the criteria in a local context and encouraged practitioners to develop CETs reflecting local priorities [47]. Several studies [12, 48–51] have called for developing consensus on the estimation and use of CETs.

The value of the CET in the countries examined is in the range of 1–3 times the per capita GDP. CEE countries are in the upper range and their CETs are linked to the GDP per capita (or similar economic indicator, such as the average wage in Slovakia). Some more affluent Western European countries tend to use CET in the lower range, and their thresholds are not linked to economic indicators, in other words CETs are not increased automatically if the economy grows (which was the case in recent years before the COVID pandemic). In the European countries CETs have been increasing in fairly rapidly growing economies in CEEs in recent years, CETs in CEE countries have been overtaking CETs in Western European countries not even relatively to the GDP per capita, but even in absolute terms. The CETs in Hungary, Poland and Czech Republic are € 39,540, € 33,188 and € 44,834 respectively, while in the UK it is only € 22,400–€ 33,600, whilst GDP per capita in Hungary, Poland and Czech Republic is 40%, 39% and 55% of GDP in the UK, respectively. An important consequence of a high CET is the ineffective price control mechanism of new health technologies. Data show that prices paid in Poland for certain pharmaceuticals appear to be higher than the mean values for the European Union [51, 52].

As shown in Tables 1 and 2, multiple CETs have been introduced in several countries to overcome the disadvantages and limitations of using a single CET. While ICERs

are certainly informative in assessing value for money, they need to be considered alongside affordability, fairness, feasibility and other criteria deemed important in the local context. Prioritization decisions in practice often include other considerations than just efficiency. The assumption that all units of health gain have equal social value, also referred to as 'a QALY is a QALY is a QALY' [53], has already been debated heavily in the health economics literature [31, 34, 35, 40, 54–56]. Society may be willing to pay more for treating life-threatening diseases such as cancer [57, 58], than for treating a self-limiting or chronic disease that does not seriously compromise daily living. To provide a more quantifiable framework for prioritization, multiple thresholds are being introduced.

There are three main approaches to determine CETs [44]: the willingness-to-pay (WTP) method for a unit of outcome; the opportunity cost method, which links the threshold to the volume of health displaced by new technologies when budget constraints are taken into account; and the precedent method based on the value of a technology already funded [59–61]. In the absence of such recent studies in Hungary, the Threshold Working Group decided to benchmark Hungary with other countries where a well-established HTA system exists. The Working Group concluded that a more restrictive application of the CET and the prioritization for higher relative QALY gains and rare diseases may be needed in Hungary. The use of the IRQG as an equity weight has been tested only on historical data, and it is difficult to foresee how its use will influence the chosen economic evaluation methods by pharmaceutical companies in the HTA dossier. Consequently, the Committee recommends monitoring the comparison of IRQGs in past and future economic evaluations in HTA dossiers and revising the methodology if necessary.

The results of the present study are in line with recommendations of recent publications [44, 47] that countries should make individual efforts to propose a threshold based on the local context. To this end, social preferences, economic constraints of the country, observed trends in other countries in the region, and the maturity of the HTA system need to be taken into account.

The strength of our paper is that we have managed to extract information on CETs in CEE countries (e.g., Latvia, Lithuania), in addition to those which are regularly included in the literature. This way we could provide a more comprehensive picture on CEE countries. The proposal presented in this paper might have some important policy implications in Hungary. We believe that introducing lower CETs for medicines in common diseases with less relative health gain will lead to more appropriate pricing of new technologies and will increase the efficiency of budget allocation. The use of IRQG to determine the value of the CET is anticipated to prioritise the adoption of

technologies that produce higher relative health benefits. Access to orphan medicines on the positive drug list is likely to improve, as technologies that are accessible only on a named patient basis can be officially listed. The role of the HTA is expected to be strengthened in terms of serving as a primary filter for selecting technologies that are worth funding. Applying the new CETs also creates a stronger negotiating position and might increase bargaining power of the payer. Pharmaceutical companies that can bring cost-effective technologies to market are less likely to face budgetary constraint because the less cost-effective technologies will not use up the available budget.

A limitation of our proposal is that the CETs have not been derived empirically, as no information was available on the ICERs of past decisions or on the willingness-to-pay, and no underlying data were accessible to estimate the opportunity costs. Therefore, the best available approach was to draw conclusions from the practices of other countries and develop recommendations by involving a wide group of HTA experts. The proposal has been endorsed by the Ministry of Human Capacities in November 2021 [62]. It is highly recommended to review the initial experiences in the first years, and amend the CETs, if needed. In addition, in the absence of any studies explicitly investigating the preferences of the population, the appropriateness of adjusting the CET in relation to the relative health gain remains an assumption.

We are aware of the methodological weaknesses of cost-effectiveness analyses and also want to emphasise that considering the cost-effectiveness of a technology is necessary, but it is not the sole basis for decision-making. We advocate making as much data as possible on cost-effectiveness results publicly available, taking uncertainties into account, and making reimbursement decisions more transparent and accountable.

5 Conclusion

Threshold values in relation to the GDP per capita vary widely between countries. Multi-level thresholds can be set to reflect different preferences of resource allocation in healthcare funds providing selective advantage for specialised technologies. CETs should be aligned with the country's economic performance and should reflect societal preferences. Our recommendation may increase the efficiency and equity of healthcare resource allocation in Hungary by strengthening the role of HTA in the reimbursement decisions of new technologies.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00710-z>.

Acknowledgements We would like to thank all members of the ISPOR Hungary Chapter Threshold Working Group and the Guideline Revision Committee for their reflections on the results of the literature research and web search as well as for their contributions to the drafting of the proposal for CET.

Declarations

Funding Open access funding provided by University of Pécs. This study received no funding.

Conflicts of Interest None of the authors have any potential conflicts of interest.

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Availability of data and material Not applicable.

Code availability Not applicable.

Authors' Contributions SK conducted a review of the guidelines and drafted the first version of the manuscript. BN and DE contributed to the screening and review of the guidelines. ZK advised on the interpretation of the review findings. SK, VB, IB, ZK and AZ participated in the development of the proposal. VB, ZK and IB critically reviewed the manuscript. AZ conceptualised the review, coordinated the development of the proposal, and drafted the final version of the paper. All authors approved the final versions as submitted.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References

1. Cubi-Molla P, Errea M, Zhang K, Garau M. Are cost-effectiveness thresholds fit for purpose for real-world decision making? OHE Consulting Report, London; 2020.
2. Szende Á, Mogyorósy Z, Muszbek N, Nagy J, Pallos G, Dózsa C. Methodological guidelines for conducting economic evaluation of healthcare interventions in Hungary: a Hungarian proposal for methodology standards. *Eur J Health Econ.* 2002;3(3):196–206.
3. Kaló Z, et al. Capacity building for HTA implementation in middle-income countries: the case of Hungary. *Value Health Reg Issues.* 2013;2(2):264–6.

4. Ministry of Human Resources. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről. (Guidelines On the methodology of health technology assessment and economic evaluation. Egészségügyi Közlöny. 2017;66(3):821–42.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence, Guide to the methods of technology appraisal 2008, London; 2008. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826090-00002>.
6. Eurostat, ECU/€ exchange rates versus national currencies; 2021. <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00033/default/table?lang=en>.
7. National Institute For Health And Care Excellence Centre For Health Technology Evaluation, Value based assessment of health technologies introduction—consultation paper; 2014. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/VBA-TA-Methods-Guide-for-Consultation.pdf>.
8. National Institute for Health and Care Excellence, Guide to the methods of technology appraisal 2013; 2013. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-appraisal-of-the-evidence-and-structured-decision-making>.
9. National Institute for Health and Care Excellence, Changes to NICE drug appraisals: what you need to know; 2017. <https://www.nice.org.uk/news/feature/changes-to-nice-drug-appraisals-what-you-need-to-know>.
10. Eurostat. Main GDP aggregates per capita. 2021. http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=nama_10_pc&lang=en.
11. Culyer AJ. Cost-effectiveness thresholds in health care: a bookshelf guide to their meaning and use. *Health Econ Policy Law*. 2016;11(4):415–32.
12. Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. *Value Health*. 2016;19(8):929–35.
13. Inotai A, et al. Identifying patient access barriers for tumor necrosis factor alpha inhibitor treatments in rheumatoid arthritis in five central eastern European countries. *Front Pharmacol*. 2020;11:845.
14. Inotai A, Kaló Z. How to solve financing gap to ensure patient access to patented pharmaceuticals in CEE countries? The good, the bad, and the ugly ways. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(6):627–32.
15. Németh B, Kaló Z. European cooperation in health technology assessment implementation: the perspective of Central and Eastern European countries. *J Comp Eff Res*. 2020;9(9):599–602.
16. Szegedi M, et al. The European challenges of funding orphan medicinal products. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):184.
17. Grigore B, et al. Surrogate endpoints in health technology assessment: an international review of methodological guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2020;38:1055–70.
18. Státní Ústav Pro Kontrolu Léčiv, Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity (Procedure for assessing cost - effectiveness analysis); 2020. https://www.sukl.cz/file/92848_1_1.
19. Health Information and Quality Authority, Guidelines for the economic evaluation of Health Technologies in Ireland; 2019. <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf>.
20. Republic of Latvia, Procedures for the reimbursement of expenditures for the acquisition of medicinal products and medical devices intended for the outpatient medical treatment; 2018. <https://likumi.lv/ta/en/en/id/147522-procedures-for-the-reimbursement-of-expenditures-for-the-acquisition-of-medicinal-products-and-medical-devices-intended-for-the-outpatient-medical-treatment>.
21. Minister Of Health Of The Republic Of Lithuania, Order approval of the benefit value of the reference cost; 2020. <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/a35e84704e4211ea8aceeadd0c5b168c>.
22. Norwegian Ministry of Health and Care Services, Principles for priority setting in health care—summary of a white paper on priority setting in the Norwegian health care sector; 2017. <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/en-gb/pdfs/stm201520160034000engpdfs.pdf>.
23. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (Health Technology Assessment Guidelines); 2016. https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
24. Ministry of Health Slovakia, Decree of the Ministry of Health of the Slovak Republic on the criteria for determining the significance of the effect of a medicinal product on public health insurance funds, on the evaluation criteria for the calculation of the threshold coefficient; 2018.
25. Health Insurance Institute of Slovenia, Sklep o določitvi mejnega razmerja stroškovne učinkovitosti (Decision on setting the cost—effectiveness ratio); 2013.
26. Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment Of Social Services, Assessment of methods in health care and social services; 2018.
27. Zorginstituut Nederland, Cost-effectiveness in practice; 2015.
28. Eurostat. Real GDP per capita. 2020. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en.
29. Brouwer W, van Baal P, van Exel J, Versteegh M. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):175–80.
30. OECD, E. Union. Health expenditure per capita; 2020.
31. Dolan P, Shaw R, Tsuchiya A, Williams A. QALY maximisation and people’s preferences: a methodological review of the literature. *Health Econ*. 2005;14(2):197–208.
32. Stolk EA, Pickee SJ, Ament AHJA, Busschbach JJV. Equity in health care prioritisation: an empirical inquiry into social value. *Health Policy*. 2005;74(3):343–55.
33. Tsuchiya A, Dolan P. Equality of what in health? Distinguishing between outcome egalitarianism and gain egalitarianism. *Health Econ*. 2009;18(2):147–59.
34. Schwappach DLB. Resource allocation, social values and the QALY: a review of the debate and empirical evidence. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy*. 2002;5(3):210–22.
35. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. “Inquiry into the relationship between equity weights and the value of the QALY. *Value Health J Int Soc Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;15(8):1119–26.
36. Bleichrodt H, Diecidue E, Quiggin J. Equity weights in the allocation of health care: the rank-dependent QALY model. *J Health Econ*. 2004;23(1):157–71.
37. Paris/European Observatory on Health Systems and Policies. Hungary: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU, Brussels; 2017.
38. Reckers-Droog VT, van Exel NJA, Brouwer WBF. Looking back and moving forward: on the application of proportional shortfall in healthcare priority setting in the Netherlands. *Health Policy*. 2018;122(6):621–9.
39. Miners A, Cairns J, Wailoo AJ. Department of health proposals for including burden of illness into value based pricing: a description and critique; 2013. pp. 1–33.
40. van de Wetering EJ, Stolk EA, van Exel NJA, Brouwer WBF. Balancing equity and efficiency in the Dutch basic benefits package

- using the principle of proportional shortfall. *Eur J Health Econ.* 2013;14(1):107–15.
41. Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):72.
 42. Simoens S, Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Morel T. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11(1):1–3.
 43. Berdud M, Drummond M, Towse A. Reasonable price for an orphan drug establishing a reasonable price for an orphan drug; 2018. <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-020-00223-x>.
 44. Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(3):277–88.
 45. WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health : investing in health for economic development/ report of the Commission on Macroeconomics and Health;* 2001.
 46. Garner S, Rintoul A, Hill SR. Value-Based Pricing: L'Enfant Terrible? *Pharmacoeconomics.* 2018;36(1):5–6.
 47. Leech AA, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ. Use and misuse of cost-effectiveness analysis thresholds in low- and middle-income countries: trends in cost-per-DALY studies. *Value Health.* 2018;21(7):759–61.
 48. Robinson LA, Hammitt JK, Chang AY, Resch S. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy Plan.* 2017;32(1):141–5.
 49. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ. Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(11):903–17.
 50. Ochalek J, Lomas J, Claxton K. Estimating health opportunity costs in low-income and middle-income countries: a novel approach and evidence from cross-country data. *BMJ Glob Health.* 2018;3(6):e000964.
 51. Bertram MY, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016;94(12):925–30.
 52. Iyengar S, et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med.* 2016;13(5):e1002032.
 53. Weinstein MC. A QALY is a QALY—or is it? *J Health Econ.* 1988;7(3):289–90.
 54. Cookson R, Drummond M, Weatherly H. Explicit incorporation of equity considerations into economic evaluation of public health interventions. *Health Econ Policy Law.* 2009;4(Pt 2):231–45.
 55. Wagstaff A, van Doorslaer E. Measuring and testing for inequity in the delivery of health care. *J Hum Resour.* 2000;35(4):716–33.
 56. Nord E. The person-trade-off approach to valuing health care programs. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 1995;15(3):201–8.
 57. Round J. Is a QALY still a QALY at the end of life? *J Health Econ.* 2012;31(3):521–7.
 58. de Groot F, et al. Ethical hurdles in the prioritization of oncology care. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017;15(2):119–26.
 59. Haji-Ali-Afzali H, Karnon J, Sculpher M. Should the lambda (λ) remain silent? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(4):323–9.
 60. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746–61.
 61. Paulden M, O'Mahony J, McCabe C. Determinants of change in the cost-effectiveness threshold. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2017;37(2):264–76.
 62. Ministry of Human Capacities, Egészség-gazdaságtani egészségügyi szakmai irányelv az egészség-gazdaságtanielemzések készítéséhez és értékeléséhez (Health Economic Guidelines for the Preparation and Evaluation of Economic Evaluations), Egészségügyi Közlöny. 2021;21:2178–2200. http://metaweb.hu/wp-content/uploads/Eggazd_iranyelv_2021-2024.pdf.