

Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej

Analiza ekonomiczna



Warszawa
październik 2013

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	10
1.1 Wprowadzenie	10
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	11
1.3 Cel analizy	16
1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	17
2 Metodyka	18
2.1 Strategia analizy	18
2.2 Perspektywa analizy	19
2.3 Horyzont czasowy analizy	19
2.4 Dyskontowanie	20
2.5 Analizowane koszty	20
2.5.1 Koszty leków	20
2.5.2 Koszty podania leczenia	22
2.5.3 Koszty monitorowania leczenia	23
2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	23
2.7 Analiza wrażliwości	26
2.7.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	26
3 Wyniki	27
3.1 Analiza minimalizacji kosztów	27
3.1.1 Scenariusz podstawowy	27
3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	29
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu	33
3.2.1 Scenariusz podstawowy	33
3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	34
4 Podsumowanie i wnioski	36

Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych	38
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych.....	40
Aneks 3. Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu analiz ekonomicznych	41
Aneks 4. Strategia przeglądu badań wartości użyteczności	42
Aneks 5. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności	44
Aneks 6. Prace wykluczone z opracowania przeglądu wartości użyteczności	45
Aneks 7. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....	47
Aneks 8. [REDACTED]	49
Spis tabel.....	51
Piśmiennictwo	52

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AROM	zakres ruchu aktywnego (ang. <i>Active Range-of-Motion</i>)
AS	Skala Ashworth (ang. <i>Ashworth Scale</i>)
b.d.	brak danych
BSC	najlepsza dostępna metoda terapii podtrzymującej (ang. <i>best supportive care</i>)
CGI	skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DAS	Skala oceny niepełnosprawności (ang. <i>Disability Assessment Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
GAS	Skala ogólnej oceny (ang. <i>Global Assessment Scale</i>)
MAL	Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej (ang. <i>Motor Activity Log</i>)
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashworth (ang. <i>Modified Ashworth Scale</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p	poziom istotności statystycznej
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i>)
SIS	Skala wpływu udaru (ang. <i>Stroke Impact Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) [REDACTED] w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego.

Metody

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa [REDACTED] Botox, [REDACTED] wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono koszty leków, które będą rozliczane w programie lekowym dla spastyczności poudarowej kończyny górnej. Ze względu na fakt, że koszty podania leczenia i monitorowania leczenia z definicji będą takie same dla wszystkich analizowanych leków, nie uwzględniono ich w analizie minimalizacji kosztów, ale uwzględniono w analizie ilorazu kosztu i efektu. Analizę minimalizacji kosztów pokazano dla każdej z grup mięśni oddzielnie oraz wspólnie dla wszystkich grup mięśni obstrzykiwanych w projekcie programu lekowego dla preparatu Botox. Analiza ilorazu kosztu i efektu dotyczy jedynie całkowitej dawki preparatów toksyn botulinowych. Ze względu na brak współpłacenia, analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując 12-tygodniowy horyzont analizy, który odpowiada pojedynczemu podaniu toksyny botulinowej. [REDACTED]

Wyniki

Dla średnich dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej terapia preparatem Botox jest tańsza od terapii preparatem [REDACTED] zakresie wszystkich grup mięśni (z wyjątkiem mięśni kciuka, gdzie [REDACTED] nie jest stosowany), jak również dla wyliczonej całkowitej dawki (w wariacie liczenia łącznie z kciukiem i bez kciuka). Dla porównania z [REDACTED], analiza wykazała, że Botox jest tańszą opcją leczenia dla wszystkich grup mięśni z wyjątkiem przywodziciela kciuka, dla którego cena progowa (cena zbytu netto preparatu Botox) zrównania kosztów terapii Botox [REDACTED] wynosi [REDACTED]. Koszt leczenia całkowitą dawką preparatu Botox, zarówno liczonej łącznie z kciukiem jak i bez kciuka, jest niższy w porównaniu do kosztu leczenia [REDACTED].

Dla minimalnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej terapia preparatem Botox jest tańsza od terapii preparatem [REDACTED] w zakresie wszystkich grup mięśni (z wyjątkiem mięśni kciuka, gdzie [REDACTED] nie jest stosowany), jak również dla wyliczonej całkowitej dawki (w wariantcie liczenia łącznie z kciukiem i bez kciuka). Dla porównania z [REDACTED], analiza wykazała, że Botox jest tańszą opcją leczenia dla wszystkich grup mięśni z wyjątkiem przywodziciela kciuka i zginacza długiego kciuka, dla których cena progowa (cena zbytu netto preparatu Botox) zrównania kosztów terapii Botox [REDACTED] wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Koszt leczenia całkowitą dawką preparatu Botox, zarówno liczonej łącznie z kciukiem jak i bez kciuka, jest niższy w porównaniu do kosztu leczenia preparatem [REDACTED]

Dla maksymalnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej terapia preparatem Botox jest tańsza od terapii preparatem [REDACTED] w zakresie wszystkich grup mięśni z wyjątkiem zginacza nadgarstka promieniowego (również z wyjątkiem mięśni kciuka, gdzie [REDACTED] nie jest stosowany), dla którego cena progowa (cena zbytu netto preparatu Botox) zrównania kosztów terapii Botox i [REDACTED]

[REDACTED] Koszt leczenia całkowitą dawką preparatu Botox, zarówno liczonej łącznie z kciukiem jak i bez kciuka, jest niższy w porównaniu do kosztu leczenia [REDACTED]. Dla porównania z preparatem [REDACTED] analiza wykazała, że terapia preparatem Botox jest tańsza od terapii preparatem [REDACTED] w zakresie wszystkich grup mięśni, jak również dla wyliczonej całkowitej dawki (w wariantcie liczenia łącznie z kciukiem i bez kciuka).

Wnioski

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia preparatem Botox jest tańsza od terapii innymi dostępnymi toksynami botulinowymi w Polsce tj. preparatami [REDACTED]

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Wprowadzenie

Spastyczność kończyny górnej powstała wskutek udaru jest stanem nadmiernego napięcia mięśni ręki związanego z ich nieprawidłową reakcją na bodźce, które może przybierać różne postaci. Prowadzi do przykurczów i osłabienia, a w konsekwencji do ograniczenia zależnych od woli ruchów mięśni ręki.^{1,2,6} Spastyczność nie pojawia się bezpośrednio po udarze, lecz wynika z nerwowo-mięśniowego przeprogramowania przy wygórowanych odruchach, przedłużającym się nadmiernym napięciu mięśni oraz często wywoływanych nieprawidłowych stereotypach ruchowych.³

Udar mózgu jest dużym problemem społecznym, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niesprawności,⁴ a także drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie – w 2004 r. z powodu udaru zmarło ok. 5,7 mln osób.⁵ Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że w ciągu życia udaru dozna jedna na sześć osób.⁶ Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65. roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn.⁷

Według danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Brak jest wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia udarów w Polsce. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2009 roku, notuje się następujące liczby osób z przebytym udarem:

- obecnie: 289,5 tys. (0,9%);
- w przeszłości: 132,8 tys. (0,4%).⁸

Na podstawie danych WHO (2004 r.)⁹ można określić rozpowszechnienie udarów w Polsce ze względu na przedział wiekowy (na 100 000). Na podstawie rozpowszechnienia udarów wg WHO i liczebności populacji ogólnej zgodnie z GUS wyliczono liczebność osób z udarem, która wynosi **429 691** łącznie dla obu płci i wszystkich przedziałów wiekowych. Liczba ta jest zbliżona do danych GUS pochodzących z raportu *Stan Zdrowia 2009*, które wskazują na ok. 422 000 osób z obecnym lub przeżytym w przeszłości udarem.⁸

Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) – na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%.

Spastyczność kończyny górnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 18% do 35%.^{10,11,12,13} Spastyczność kończyny górnej jest częstym typem spastyczności – dotyczy ok. 82-97% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność.^{11,14}

Zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia rehabilitacji, która może być uzupełniona o leczenie farmakologiczne. W przypadku **spastyczności ogniskowej** zaleca się przede wszystkim zastosowanie leczenia miejscowego, a najczęściej zalecaną substancją jest toksyna botulinowa typu A. Terapia toksyną botulinową typu A jest też zalecana, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania toksyny botulinowej w skojarzeniu z leczeniem doustnym (VA/DoD). Polskie wytyczne dopuszczają zastosowanie fenolu i alkoholu, jeśli brak jest dostępu do toksyny botulinowej typu A, a szkocki SIGN wskazuje na brak dostatecznych dowodów na skuteczność tych substancji. Leczenie dooponowe (głównie baklofen) jest zalecane w przypadku bardzo zaawansowanej spastyczności, gdy inne metody nie były skuteczne. SIGN wskazuje na ograniczoną dowodów na skuteczność tej metody.

W 2009 roku Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, ██████████) w wymienionym wyżej wskazaniu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna nie rekomenduje natomiast finansowania ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®) w danym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie toksyny botulinowej typu A ██████████ w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego.

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Analiza skuteczności preparatu Botox® ocenianego na tle standardowej opieki, tj. rehabilitacji i/lub wspomagającego leczenia lekami doustnymi wykazała, że terapia toksyną botulinową typu A poprawia wyniki standardowego leczenia w obrębie wszystkich grup ocenianych mięśni, tj. zginaczy palców, kciuka, nadgarstka i łokcia. Skuteczność terapii preparatem Botox® oceniana w 4.-6. tygodniu od podania została udowodniona w zakresie redukcji napięcia mięśniowego ocenianego skalą Ashworth (AS) lub zmodyfikowaną skalą Ashworth (MAS), poprawy ogólnego funkcjonowania ocenianego skalą DAS, a także poprawy stanu chorego w subiektywnej ocenie pacjenta/opiekuna albo lekarza (skala GAS i skala CGI). Analiza wpływu na jakość życia wykazała brak statystycznie

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

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność preparatów Botox ██████████ w zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego wg AS/MAS zarówno po 4-6-tyg., jak i 12-16-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej. Brak odpowiedniej prezentacji danych (niemożliwość uzyskania średniej i odchylenia standardowego) uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie pozostałych punktów końcowych dostępnych w badaniach oceniających terapię preparatem Botox® – patrz tabela powyżej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na niższą skuteczność preparatu Botox® w porównaniu z preparatem ██████████ w ocenie poprawy zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w 4-6-tyg. obserwacji. Należy jednak podkreślić, że wyniki dotyczące zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM dla preparatu Botox® pochodzą z jednego badania ██████████ w którym obserwacja objęła stosunkowo mało liczną grupę pacjentów (w sumie 25 pacjentów w grupie badanej i kontrolnej) i w którym obserwowano znacząco fluktuację wyników oceny zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w kolejnych pomiarach (np. w 8. tygodniu wyniki były całkowicie różne od tych obserwowanych w 4. tygodniu).

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

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i [REDACTED] - patrz tabela poniżej.

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

Porównanie pośrednie preparatu Botox® [REDACTED] nie było możliwe ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie ocenianych punktów końcowych. W analizie bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i [REDACTED]

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

1.3 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego. Ze względu na fakt, [REDACTED] uzyskał pozytywną opinię AOTM w zakresie refundacji w identycznym wskazaniu jak preparat Botox, w analizie ekonomicznej odstępiono od porównania ze standardową opieką [REDACTED] ma udowodnioną efektywność kosztową, stąd ze względu na fakt, że Botox jest preparatem tańszym należy wnosić, że jest również kosztowo-efektywny).

Tabela 5. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (dłoni, nadgarstka i stawu łokciowego) w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej
Rodzaj interwencji (I)	Botox®
Komparator (C)	[REDACTED] [REDACTED]
Wyniki (O)	Bezpośrednie koszty medyczne Iloraz kosztu i efektu

1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

W wyniku przeglądu systematycznego (szczegóły przeglądu – patrz aneksy 1, 2 i 3) zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania preparatu Botox w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. W badaniu Ward 2005 szacowano koszty leczenia preparatem Botox w modelu populacyjnym (populacja Wielkiej Brytanii) opierając efekty zdrowotne na wynikach panelu ekspertów.¹⁵ Oszacowany koszt skutecznego leczenia preparatem Botox wyniósł 942 GBP (921-965 GBP) i był niższy niż koszt standardowego postępowania przy użyciu doustnych leków, który w przeliczeniu na skuteczny miesiąc terapii wyniósł 1697 BGP (1459-2061 GBP). Ze względu na metodykę tego badania, wyniki ilorazu kosztów i efektów oszacowane w tym badaniu mają stosunkowo niską wiarygodność.

W badaniu Doan 2013 oszacowano efektywność kosztową terapii toksyną botulinową na tle standardowego postępowania w 5-letnim horyzoncie obserwacji, uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (Szkocja) oraz perspektywę społeczną (koszty związane z opieką nieformalną).¹⁶ Model analizy (model Mąrkowa) oparto na danych klinicznych z badań Brashear 2002¹⁷ i Gordon 2004¹⁸, wykorzystując prawdopodobieństwo zmiany ciężkości stanu pacjenta w ocenie lekarza (4 stany zdrowia związane z niepełnosprawnością poudarową kończyny górnej: brak niepełnosprawności, mała niepełnosprawność, umiarkowana niepełnosprawność i ciężka niepełnosprawność). Oszacowany w tym badaniu przyrost QALY wyniósł 0,107. Dla perspektywy płatnika publicznego 5-letnie inkrementalne koszty leczenia oszacowano w zależności od zakładanych zużytych zasobów na 1099 GBP-2903 GBP. Przy przyjęciu perspektywy łącznej – płatnika publicznego i społecznej, oszacowane oszczędności w 5-letnim horyzoncie analizy wyniosły 1899 GBP. Uwzględniając próg efektywności kosztów na poziomie 30 000 GBP, analiza wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego terapia toksyną botulinową jest leczeniem efektywnym kosztowo – ICER w zależności od założeń dotyczących zużycia zasobów wahał się od 10 271 GBP/QALY do 27 134 GBP/QALY. Uwzględniając dodatkowo koszty z perspektywy społecznej, terapia toksyną botulinową jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą od standardowej opieki.

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa [REDACTED]

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, osza-

cowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń dla tych oszacowań.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy uwzględniającej instrumenty podziału ryzyka jedynie do kosztów technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”.

2.2 Perspektywa analizy

Ze względu na brak współpłacenia w zakresie analizowanych kosztów, analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 12-tygodniowy horyzont analizy, tj. założono porównanie kosztów pojedynczej iniekcji preparatów toksyny botulinowej. Horyzont odpowiada czasowi obserwacji w większości badań klinicznych.

2.4 Dyskontowanie

Ze względu na 12-tygodniowy horyzont analizy, nie dyskutowano ani efektów, ani kosztów.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, które będą rozliczane w programie lekowym dla spastyczności poudarowej kończyny górnej. Ze względu na fakt, że koszty podania leczenia i monitorowania leczenia z definicji będą takie same dla wszystkich analizowanych leków, nie uwzględniono ich w analizie minimalizacji kosztów, ale uwzględniono w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Analizę minimalizacji kosztów pokazano dla każdej z grup mięśni oddzielnie oraz wspólnie dla wszystkich grup mięśni obstrzykiwanych w projekcie programu lekowego dla preparatu Botox. Analiza ilorazu kosztu i efektu dotyczy jedynie całkowitej dawki preparatów toksyn botulinowych.

2.5.1 Koszty leków

2.5.1.1 Botox

[Redacted content]

Ze względu na brak danych pozwalających na realne oszacowanie wielkości każdorazowej dawki preparatu Botox, w analizie scenariuszowej przyjęto założenie, że pacjenci otrzymują minimalną, średnią lub maksymalną zdefiniowaną dawkę leku. W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie preparatu Botox dla poszczególnych scenariuszy analizy.

[Redacted content]

Ze względu na brak danych pozwalających na realne oszacowanie wielkości każdorazowej dawki [REDACTED], w analizie scenariuszowej przyjęto założenie, że pacjenci otrzymują minimalną, średnią lub maksymalną zdefiniowaną dawkę leku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na brak danych pozwalających na realne oszacowanie wielkości każdorazowej dawki preparatu [REDACTED] w analizie scenariuszowej przyjęto założenie, że pacjenci otrzymują minimalną, średnią lub maksymalną zdefiniowaną dawkę leku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że toksyny botulinowe podawane są w warunkach ambulatoryjnych. Alternatywnie, w scenariuszu maksymalnym, przyjęto założenie, że toksyny botulinowe podawane są w warunkach szpitalnych. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.06.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), a procedurze szpitalnej świadczenie 5.08.06.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].¹⁹ Koszty procedur oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu [REDACTED]

[REDACTED]

2.5.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla obowiązujących programów lekowych, w których stosowane są toksyny botulinowe w leczeniu spastyczności, tj. programu lekowego B.28 „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)” i programu lekowego B.30 „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)” – odpowiednio procedury nr. 5.08.08.0000035 i 5.08.08.0000037. Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013 r.

2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na porównywalną skuteczność ocenianych technologii, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

Model analizy zakłada, że pacjenci w momencie otrzymania leczenia znajdują się w stanie zdrowia opisanym wyjściową wartością użyteczności dla pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej (w stopniu zdefiniowanym w PICO analizie), a po otrzymaniu leczenia uzyskują w ciągu 12 tygodni stan zdrowia zdefiniowany wartością użyteczności dla pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej leczoną przy zastosowaniu rehabilitacji uzupełnionej terapią toksyną botulinową.

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (szczegóły przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksach 4, 5 i 6). W wyniku przeglądu zidentyfikowano dwa badania (analizy ekonomiczne), w których opisano wartości użyteczności pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej leczonych toksyną botulinową [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak, tylko dane z pierwszego badania – [REDACTED]

[REDACTED] W analizie przyjęto zatem, że wyjściowa wartość użyteczności pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej wynosi [REDACTED]

W analizie ilorazu kosztów i efektów, w przeciwieństwie do analizy minimalizacji kosztów, szacowano tylko koszty całkowite terapii, tj. koszty leczenia wszystkich grup mięśni będących przedmiotem projektu programu lekowego. Założenie to jest konserwatywne, tj. pokazuje z definicji maksymalne koszty terapii.

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza ekonomiczna

2.7 Analiza wrażliwości

Wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztów i efektu. Ze względu na fakt, że testowano jedną zmienną* (dawkowanie), analiza jednoczynnikowa jest jednocześnie oszacowaniem, o którym mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

2.7.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jedyną zmienną niepewną w prezentowanej analizie jest wysokość dawki dla poszczególnych preparatów. W analizie podstawowej przyjęto, że dawkowanie dla poszczególnych grup mięśni odpowiada średniej arytmetycznej dawce zdefiniowanej w ChPL. Wyjątkiem jest m. dwugłowy, dla którego w przypadku preparatu Botox nie ma zdefiniowanego w ChPL zakresu dawkowania – w tym przypadku posłużono się dawką zdefiniowaną w projekcie programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

* W analizie szacującej iloraz kosztu i efektu testowano dwie zmienne – dawkowanie oraz koszt podania, nie mniej ze względu na fakt, że koszt podania nie jest różnicującą zmienną odstąpiono od testowania tej zmiennej w osobnym scenariuszu analizy wrażliwości.

3 Wyniki

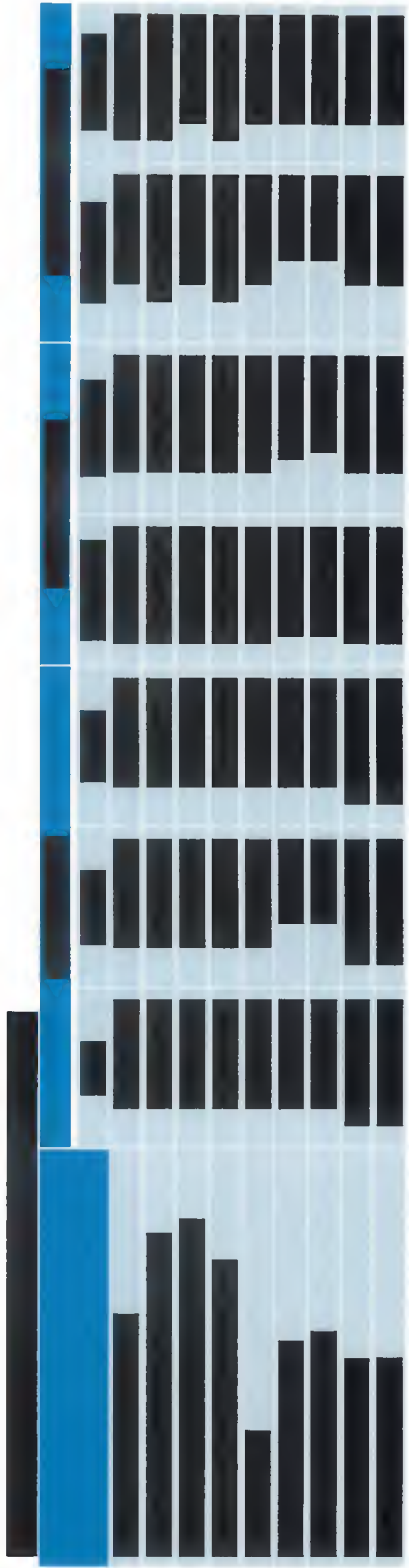
3.1 Analiza minimalizacji kosztów

3.1.1 Scenariusz podstawowy

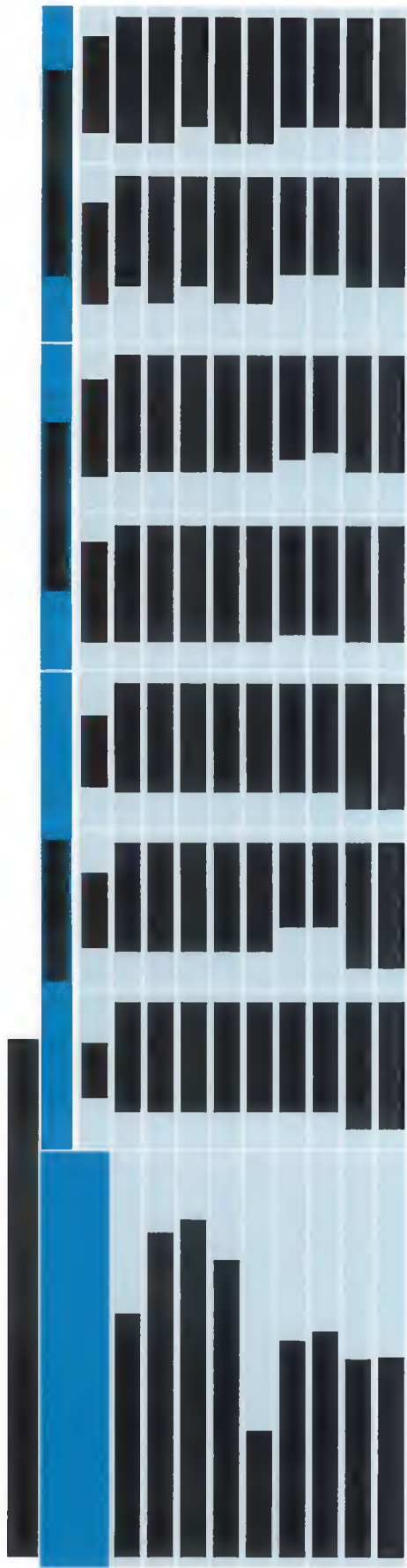
Dla średnich dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



A table with 10 columns and 10 rows. The first column contains a large black redaction bar. The second column contains a blue redaction bar. The remaining columns contain black redaction bars of varying lengths, obscuring the data. The table is set against a light blue grid background.



A table with 10 columns and 10 rows. The first column contains a large black redaction bar. The second column contains a blue redaction bar. The remaining columns contain black redaction bars of varying lengths, obscuring the data. The table is set against a light blue grid background.

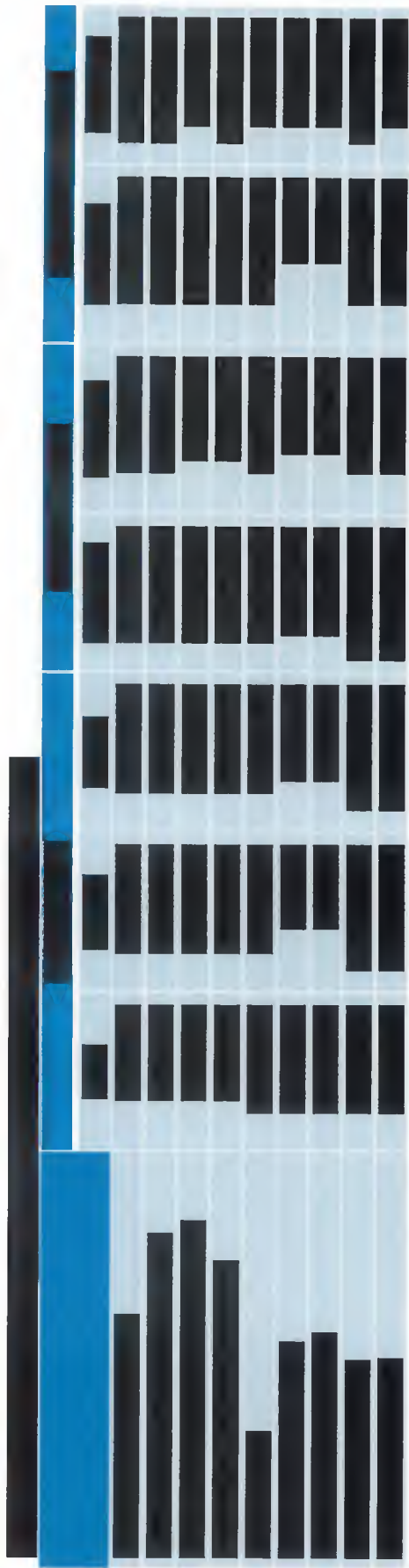
3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

3.1.2.1 Scenariusz minimalny

Dla minimalnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



This table is almost entirely redacted with black bars. Only the bottom-left corner is visible, showing a blue header cell and several rows of blacked-out data.



This table is almost entirely redacted with black bars. Only the bottom-left corner is visible, showing a blue header cell and several rows of blacked-out data.

3.1.2.2 Scenariusz maksymalny

Dla maksymalnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Podsumowanie i wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono ocenę ekonomiczną zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) [REDACTED] [REDACTED]

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa poszczególnych [REDACTED]. W analizie uwzględniono koszty leków, które będą rozliczane w programie lekowym dla spastyczności poudarowej kończyny górnej. Ze względu na fakt, że koszty podania leczenia i monitorowania leczenia z definicji będą takie same dla wszystkich analizowanych leków, nie uwzględniono ich w analizie minimalizacji kosztów, ale uwzględniono w analizie ilorazu kosztu i efektu. Analizę minimalizacji kosztów pokazano dla każdej z grup mięśni oddzielnie oraz wspólnie dla wszystkich grup mięśni obstrzykiwanych w projekcie programu lekowego dla preparatu Botox. Analiza ilorazu kosztu i efektu dotyczy jedynie całkowitej dawki preparatów toksyn botulinowych. Ze względu na brak współpłacenia, analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując 12-tygodniowy horyzont analizy, który odpowiada pojedynczemu podaniu toksyny botulinowej [REDACTED]

Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy brak wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie przeciętnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Należy podkreślić, że prezentowane ograniczenie starano się uwzględnić w analizie scenariuszowej.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że:

■ Dla średnich dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej terapia preparatem Botox [REDACTED]

[REDACTED]

Dla minimalnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej terapia preparatem Botox [REDACTED]

[REDACTED]

- Dla maksymalnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej terapia preparatem Botox [REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia preparatem Botox [REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych

Tabela 21. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 20.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search "Stroke"[Mesh]	78452
#2	Search "Upper Extremity"[Mesh]	124020
#3	Search "Muscle Spasticity"[Mesh]	6439
#4	Search "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]	5481
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	57
#6	Search "Economics"[Mesh]	474462
#7	#5 AND #6	1

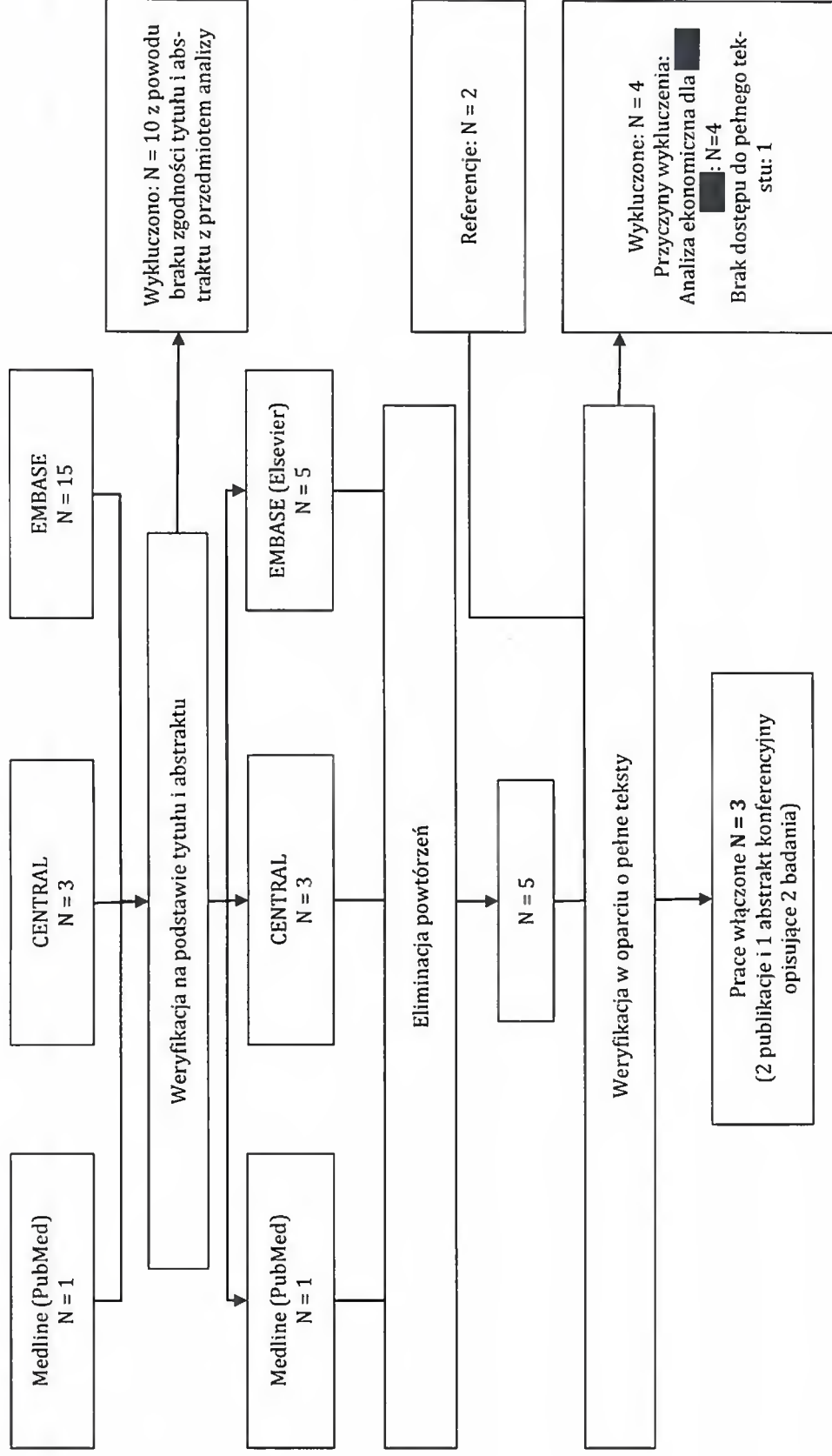
Tabela 22. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library, 20.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	4516
#2	MeSH descriptor: [Upper Extremity] explode all trees	5044
#3	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	449
#4	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees	605
#5	#1 and #2 and #3 and #4	16
#6	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21855
#7	#5 and #6	3

Tabela 23. Strategia przeszukiwania bazy Embase, 20.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'stroke'/syn AND [embase]/lim	254206
#2	'upper extremity'/syn AND [embase]/lim	269379
#3	'muscle spasticity'/syn AND [embase]/lim	23873
#4	'botulinum toxins, type a'/syn AND [embase]/lim	12160
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	219
#6	'economics'/syn AND [embase]/lim	399,802
#7	#5 AND #6	15

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 4. Strategia przeglądu badań wartości użyteczności

Tabela 25. MEDLINE – wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, 02.10.2013 r.

Identyfikator za- pytania	Słowo kluczowe	Wynik
#1	"Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]	5468
#2	"Botulinum Toxins, Type A"[tw]	5468
#3	#1 or #2	5468
#4	"Stroke"[Mesh]	78356
#5	"Stroke"[tw]	169558
#6	#4 or #5	187350
#7	utility[tw]	110394
#8	"Quality of Life"[tw]	177258
#9	"Quality of Life"[Mesh]	109366
#10	#7 or #8 or #9	283728
#11	#3 and #6 and #10	18

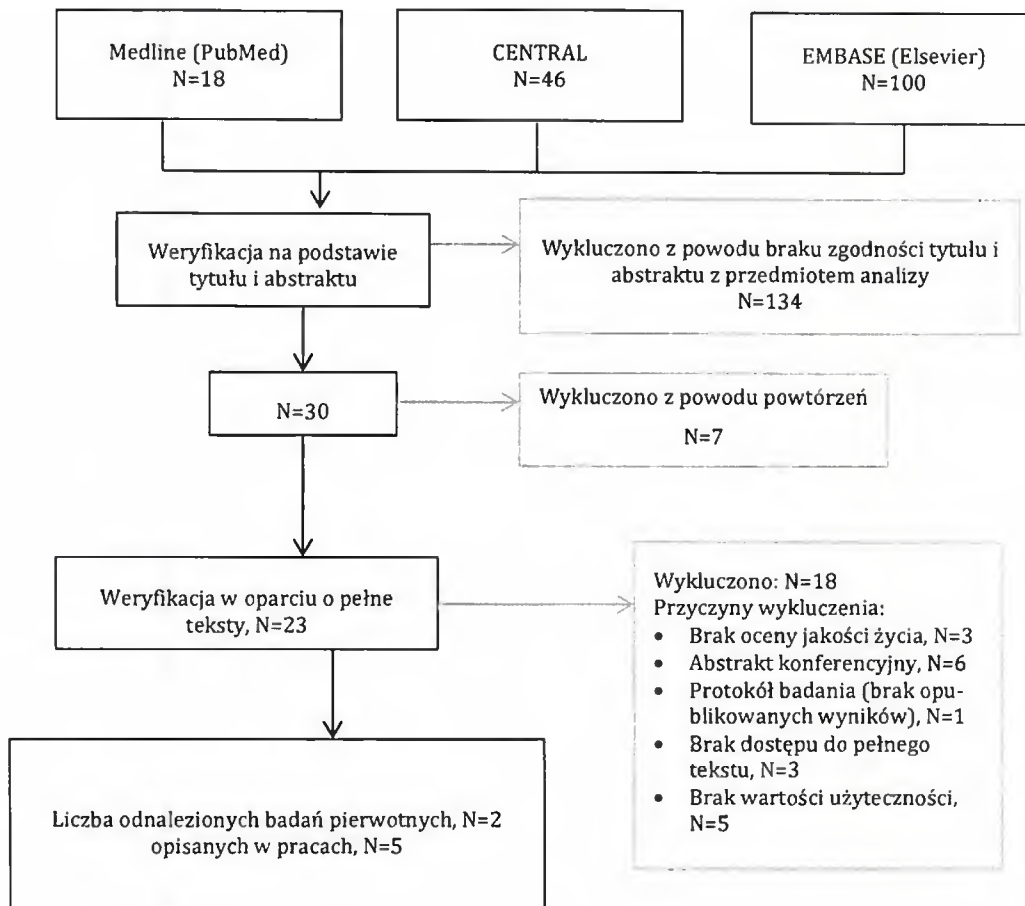
Tabela 26. Cochrane Library – wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, 02.10.2013 r.

Identyfikator za- pytania	Słowo kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees	605
#2	Botulinum Toxins, Type A	920
#3	#1 or #2	920
#4	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	4516
#5	Stroke	28719
#6	#4 or #5	28921
#7	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	13023
#8	Quality of Life	36974
#9	Utility	9305
#10	#7 or #8 or #9	41634
#11	#3 and #6 and #10	46

Tabela 27. Embase – wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, 02.10.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wynik
#1	botulinum AND ('toxin'/syn OR 'toxin') AND a AND [embase]/lim	20 786
#2	'muscle'/syn OR 'muscle' AND ('spasticity'/syn OR 'spasticity') AND [embase]/lim	20 551
#3	'stroke'/syn OR 'stroke' AND [embase]/lim	252 577
#4	utility AND [embase]/lim	234 148
#5	quality AND of AND 'life'/syn AND [embase]/lim	369 007
#6	#4 OR #5	590 820
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #6	100

Aneks 5. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności



Aneks 6. Prace wykluczone z opracowania przeglądu wartości użyteczności

Tabela 28





Aneks 7. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.4	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.2	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5	
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5; 2.6		
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1; 3.2	analiza minimalizacji kosztów
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1; 3.2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1; 3.2	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1; 3.2	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazanlu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		

	<p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,</p> <p>b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?</p>	3.1; 3.2	
7	<p>Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?</p>	Nie dotyczy	
8	<p>Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?</p>	Aneks 4, 5, 6	
9	<p>Czy analiza wrażliwości zawiera:</p> <p>a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,</p> <p>b) uzasadnienie zakresów zmienności,</p> <p>c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</p>	2.7 2.7 3.1.2; 3.2.2	
18	<p>Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:</p> <p>a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,</p> <p>b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</p>	2.2 nie	nie dotyczy – w analizie nie identyfikowano danych kosztowych, dla których występuje współpłacenie pacjenta
19	<p>Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?</p>	2.3	przyjęto 12 tygodniowy horyzont odpowiadający pojedynczemu podaniu leku
20	<p>Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?</p>	Aneks 1, 2, 3	
Ogólne adnotacje		Rozdział	Komentarz
43	<p>Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:</p> <p>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,</p> <p>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	Piśmiennic two Piśmiennic two	

Aneks 8. [REDACTED]





Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Botox vs BSC.....	12
Tabela 2. [REDACTED].....	15
Tabela 3. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® [REDACTED].....	15
Tabela 4. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® z [REDACTED].....	16
Tabela 5. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	16
Tabela 6. Dawkowanie preparatu Botox w analizie scenariuszowej.....	21
Tabela 7. Dawkowanie preparatu [REDACTED] analizie scenariuszowej.....	21
Tabela 8. Dawkowanie preparatu [REDACTED] analizie scenariuszowej.....	22
Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	23
Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	23
Tabela 11. Przegląd pod kątem wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej – wyniki odnalezionych badań.....	25
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	28
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	
Tabela 18. Iloraz efektu i kosztu – scenariusz podstawowy.....	33
Tabela 19. Iloraz kosztu i efektu – analiza wrażliwości – scenariusz minimalny.....	34
Tabela 20. Iloraz kosztu i efektu – analiza wrażliwości – scenariusz maksymalny.....	35
Tabela 21. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 20.10.2013.....	38
Tabela 22. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library, 20.10.2013.....	38
Tabela 23. Strategia przeszukiwania bazy Embase, 20.10.2013.....	39
Tabela 24. Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu analiz ekonomicznych.....	41
Tabela 25. MEDLINE – wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, 02.10.2013 r.....	42
Tabela 26. Cochrane Library – wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, 02.10.2013 r.....	42
Tabela 27. Embase – wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, 02.10.2013 r.....	43
Tabela 28. Przegląd pod kątem wartości użyteczności – Botox® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej – przyczyny wykluczenia.....	45

Piśmiennictwo

- ¹ Lance JW (1980) Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds), Spasticity: disordered motor control. Chicago: Year Book Medical Publishers.
- ² Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- ³ Jędrzejec L., Pelc M., Kalinowski P. Rehabilitacja pacjentów po udarze mózgu i jej wyniki. www.think.wsiz.rzeszow.pl, ISSN 2082-1107, Nr 2 (6) 2011, s. 36-72.
- ⁴ Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 231-241.
- ⁵ World Health Organization. The World Health Report. WHO 2000.
- ⁶ Szczudlik A [red.] Postępowanie w udarze mózgu, *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42 (supl. 3).
- ⁷ Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- ⁸ http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
- ⁹ Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):581-98.
- ¹⁰ Lundstrom E, Smits A, Terent A, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010; 42 (4):296-301.
- ¹¹ Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology*. 2008; 15 (6):533-539.
- ¹² Peter P. Urban, Thomas Wolf, Michael Uebele, et al. Occurrence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010; 41 (9):2016-2020.
- ¹³ C. L. Watkins, M. J. Leathley, J. M. Gregson, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical Rehabilitation*. 2002; 16 (5):515-522.
- ¹⁴ Sommerfeld DK, Eek E, Svensson A-K, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. *Stroke*. 2004;35:134-139.

¹⁵ Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med.* 2005 Jul;37(4):252-7.

¹⁶ [REDACTED]

¹⁷ Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):395-400.

¹⁸ Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63, 10: 1971-3.

¹⁹ Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).