

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

Analiza wpływu na budżet



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 Analiza efektywności klinicznej	11
1.3 Cel analizy	14
2 Metodyka	16
2.1 Populacja.....	17
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	17
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	20
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	24
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	25
2.2 Horyzont czasowy analizy	26
2.3 Perspektywa analizy.....	26
2.4 Analizowane koszty	26
2.4.1 Koszty leków.....	26
2.4.2 Koszty podania leczenia	27
2.4.3 Koszty monitorowania leczenia	28
2.5 Dyskontowanie.....	28
2.6 Analizowane scenariusze	28
2.7 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej	30
3 Wyniki	31
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	31

3.2	Scenariusz obecny	32
3.3	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	32
3.4	Scenariusz minimalny.....	33
3.5	Scenariusz maksymalny.....	34
4	Aspekty społeczne i etyczne.....	36
5	Podsumowanie i wnioski	39
	Aneks 1. Częstość zaburzeń połykania w populacji po udarze mózgu.....	41
	Aneks 2. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet.....	42
	Aneks 3. [REDACTED]	44
	Spis tabel.....	46
	Piśmiennictwo	47

Skróty i akronimy

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

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z zastosowaniem preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego.

Metody

Koszty refundacji w niniejszej analizie ograniczono do kosztów preparatu Botox, ponieważ w chwili obecnej żaden z dostępnych preparatów toksyny botulinowej nie jest refundowany ze środków publicznych, [REDACTED] jest tylko spekulacją i wykracza poza ramy niniejszego raportu. Przyjęcie założenia, że Botox jest jedynym preparatem refundowanym w ramach programu lekowego, w świetle pozytywnej opinii dotyczącej zasadności refundacji preparatu [REDACTED], jest założeniem mało prawdopodobnym, niemniej konserwatywnie pokazującym maksymalne koszty refundacji preparatu Botox. W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont analizy. Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonych programów lekowych: 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 B.30 „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)”. [REDACTED]

Wyniki

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego koszty całkowite programu lekowego wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Dla scenariusza minimalnego koszty całkowite programu lekowego wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
Dla scenariusza maksymalnego koszty całkowite programu lekowego wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski

Analiza wykazała wzrost wydatków NFZ związanych z wprowadzeniem refundacji preparatu Botox w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w wysokości [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 przebyłym 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 przebyłym 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%.^{10,11,12,13,24} Spastyczność kończyny górnej jest częstym typem spastyczności – dotyczy ok. 82-97% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność.^{11,14,22}

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 Analiza efektywności klinicznej

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 poprawą stanu chorego w subiektywnej ocenie pacjenta/opiekuna albo lekarza (skala GAS i skala CGI). Analiza wpływu na jakość życia wykazała brak statystycznie istotnego wpływu terapii preparatem Botox® na poprawę jakości życia chorych ze spastycznością. Skuteczność terapii preparatem Botox® oceniana w 12.-16. tygodniu od po-

dania została udowodniona w zakresie redukcji napięcia mięśniowego ocenianego skalą Ashworth (AS) albo zmodyfikowana skalą Ashworth (MAS), poprawy zakresu ruchu czynnego (skala AROM) i poprawy ogólnego funkcjonowania ocenianego skalą DAS. Poprawa stanu chorego w subiektywnej ocenie pacjenta/opiekuna albo lekarza (skala GAS) była również istotnie statystycznie lepsza w porównaniu z samą standardową opieką, nie mniej jednak ocena w skali CGI, wykonana zarówno przez chorego, jak i przez lekarza nie wykazała przewagi preparatu Botox® w zakresie oceny skuteczności klinicznej. Podobnie jak w ocenie przeprowadzonej w 4.-6. tygodniu od podania, analiza wpływu na jakość życia po 12-16 tygodniach wykazała brak statystycznie istotnego wpływu terapii preparatem Botox® na poprawę jakości życia chorych ze spastycznością. Podsumowanie wyników porównania skuteczności klinicznej preparatu Botox® ze standardową opieką zestawiono w tabeli poniżej. Analiza bezpieczeństwa wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i samej standardowej opieki w zakresie występowania wszystkich działań niepożądanych, w tym działań związanych z prowadzonym leczeniem i poważnych działań niepożądanych – patrz tabela poniżej.

Tabela 1. Zestawienie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Botox vs BSC.

Punkt końcowy	WMD/RR* (95% CI)	Wartość p
Ocena w 4-6 tyg.		
Spastyczność zginaczy nadgarstka (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS/AS)	██████████	██████
Spastyczność m. dwugłowego (AS)	██████████	██████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS)	██████████	██████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS/AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy palców (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy palców (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy palców (MAS/AS)	██████████	██████
Spastyczność zginacza kciuka (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginacza kciuka (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginacza kciuka (MAS/AS)	██████████	██████
Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek	██████████	██████
Stopień niesprawności (DAS)	██████████	██████
Odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 w ocenie DAS*	██████████	██████

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza wpływu na budżet

Punkt końcowy	WMD/RR* (95% CI)	Wartość p
Całościowa ocena skuteczności terapii przez chorego/opiekuna (GAS)	██████████	████
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 2 w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna*	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności terapii przez lekarza (GAS)	██████████	████
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 2 w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza*	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza, (CGI, NRS 0-10)	██████████	████
Stroke Impact Scale (SIS) – ręka	██████████	████
Stroke Impact Scale (SIS) – emocje	██████████	████
SF-36, funkcjonowanie społeczne	██████████	████
██████████	██████████	
Spastyczność zginaczy nadgarstka (AS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS/AS)	██████████	████
Spastyczność m. dwugłowego (AS)	██████████	████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS)	██████████	████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS/AS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy palców (AS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy palców (MAS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy palców (MAS/AS)	██████████	████
Spastyczność zginacza kciuka (AS)	██████████	████
Spastyczność zginacza kciuka (MAS)	██████████	████
Spastyczność zginacza kciuka (MAS/AS)	██████████	████
Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek	██████████	████
Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej (Motor Activity Log, MAL) – ilość ruchów	██████████	████
Stopień niesprawności (DAS)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności terapii przez chorego/opiekuna (GAS)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności terapii przez lekarza (GAS)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza,	██████████	████

Punkt końcowy	WMD/RR* (95% CI)	Wartość p
(CGI, NRS 0-10)		
MOS-36, ogólny stan zdrowia	██████████	██
MOS-36, zdrowie psychiczne	██████████	██
Ocena wykonana po drugim podaniu leczenia		
Odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, MAS – 6. tydzień po 2. podaniu*	██████████	██
Odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, MAS – 12. tydzień po 2. podaniu*	██████████	██
Bezpieczeństwo leczenia		
Zdarzenia niepożądane ogółem*	██████████	██
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*	██████████	██
Poważne zdarzenia niepożądane	██████████	██

Porównanie pośrednie preparatu Botox® z preparatem ██████████ w zakresie skuteczności było ograniczone do 3 punktów końcowych. Porównanie to wykazało porównywalną skuteczność preparatów Botox® i ██████████ w odniesieniu do redukcji napięcia mięśnia dwugłowego zarówno w ocenie wykonanej po 4-6 tyg. od podania, jak i w ocenie wykonanej po 12-16 tyg. od podania. Wyniki wykazały niższą skuteczność preparatu Botox® w ocenie poprawy zasięgu ruchu aktywnego zginacza nadgarstków wykonanej po 4-6 tyg. od podania, niemniej jednak interpretacja tego wyniku powinna być ostrożna ze względu na słabą jakość danych oraz znaczne fluktuacje obserwowanego wyniku w jedynym badaniu klinicznym, w którym oceniano ten punkt końcowy dla preparatu Botox®. W zakresie bezpieczeństwa, wyniki porównania pośredniego wskazały zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i preparatu ██████████

Porównanie pośrednie preparatu Botox® z preparatem ██████████ 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 preparatu ██████████

1.3 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z zastosowaniem preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego. Koszty refundacji w niniejszej analizie ograniczono do kosztów preparatu Botox, ponieważ w chwili obecnej żaden z dostępnych preparatów toksyny botuli-

nowej nie jest refundowany ze środków publicznych, stąd pokazywanie kosztów innych preparatów ([REDACTED] i [REDACTED]) jest tylko spekulacją i wykracza poza ramy niniejszego raportu. Przyjęcie założenia, że Botox jest jedynym preparatem refundowanym w ramach programu lekowego, w świetle pozytywnej opinii dotyczącej zasadności refundacji preparatu [REDACTED], jest założeniem mało prawdopodobnym, niemniej konserwatywnie pokazującym maksymalne koszty refundacji preparatu Botox.

Tabela 2. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (dłoni, nadgarstka i stawu łokciowego) w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Botox®
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza opieka definiowana jako rehabilitacja wspomagana lub nie farmakoterapią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> Bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, który odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji

o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy oraz scenariusze nowe: minimalny, maksymalny oraz najbardziej prawdopodobny.

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja, w której wnioskowana technologia może być stosowana obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania dla preparatu Botox, tj.:

1. kurcz powiek (blefarospazm), połowiczy kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;
2. idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);
3. ogniskowe przykurcze (spastyczność):
 - a. związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;
 - b. nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;
4. leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;
5. uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach.

Dosłowna interpretacja §6.1.1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oznaczałaby szacowanie populacji dla każdego z wymienionych wskazań. Szacowanie liczebności wszystkich tych populacji pozostaje jednak całkowicie bez związku z przedmiotem analizy, stąd szacunki populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana ograniczono do wskazania „ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze”.

Ze względu na brak lokalnych danych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze, szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została przeprowadzona w oparciu o dane epidemiologiczne z piśmiennictwa dotyczące rozpowszechnienia udarów oraz częstość występowania spastyczności kończyny górnej.

Rozpowszechnienie udarów w Polsce

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia udarów w Polsce. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2009 roku notuje się następujące liczby osób z przebyłym udarem:

- obecnie: 289,5 tys. (0,9%);
- w przeszłości: 132,8 tys. (0,4%).¹⁵

Na podstawie danych WHO (2004 r.)¹⁶ można określić rozpowszechnienie udarów w Polsce ze względu na przedział wiekowy (na 100 000) przedstawione w poniższej tabeli. 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 przebyłym w przeszłości udarem.

Tabela 3. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.

Przedział wiekowy	Populacja ogólna*		Rozpowszechnienie udarów wg WHO (na 100 000 mieszkańców)		Liczba osób z udarem [^]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
25-34	3 242 458	3 151 174	73	53	2367	1670
35-44	2 614 539	2 557 175	156	114	4079	2915
45-54	2 662 783	2 713 713	1228	661	32 699	17 938
55-64	2 489 966	2 794 076	2877	1523	71 636	42 554
65-74	1 149 709	1 584 482	5569	3584	64 027	56 788
75-84	689 981	1 274 144	6492	4920	44 794	62 688
85+	138 824	393 012	5296	4627	7352	18 185

* Dane dotyczące liczebności populacji ogólnej w poszczególnych przedziałach wiekowych dotyczą 2011 roku i pochodzą z dokumentu Głównego Urzędu Statystycznego *Ludność. Stan i struktura demograficzno-społeczna. Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań 2011. Warszawa 2013.*

[^] Obliczono na podstawie liczebności populacji ogólnej wg GUS z 2011 roku oraz rozpowszechnienia udarów wg WHO.

Epidemiologia spastyczności

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by epidemiologię występowania spastyczności (w tym spastyczności kończyny górnej) po udarze w populacji polskiej. Z tego względu oszacowania oparto na danych z publikacji zagranicznych.

Spastyczność kończyny górnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 18% do 35%.^{17,18,19,20,24} Dodatkowo,

w pracy Lundstrom 2010¹⁰ pojawia się odbiegający od pozostałych danych odsetek spastyczności wynoszący 4% w ostrej fazie udaru. Szczegółowe zestawienie zidentyfikowanych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Częstość występowania spastyczności kończyny górnej po udarze.

Czas od udaru	Odsetek spastyczności	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
Ostra faza	20%*	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ²¹
Ostra faza	4%*	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁰
1-2 tygodnie	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010 ²⁴
1 miesiąc	25%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁰
3 miesiące	18%	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ²¹
3 miesiące	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010 ²⁴
6 miesięcy	22%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁰
6 miesięcy	35%**	2010	Niemcy	Urban 2010 ¹²
12 miesięcy	31%^	2002	UK	Watkins 2002 ²²
12 miesięcy	22%	2008	Szwecja	Lundstrom 2008 ¹¹
12 miesięcy	36% [§]	2004	UK	Leathley 2004 ²³
18 miesięcy	20%	2006	Szwecja	Welmer 2010 ²⁴

* Lundstrom w swojej pracy odnosi się do różnicy pomiędzy tymi odsetkami, jednak nie znajduje jej uzasadnienia wskazując na podobną metodologię w obu pracach.²⁵

** U 27% występowała jednocześnie spastyczność dolnej i górnej kończyny, a u 8,5% wyłącznie spastyczność górnej kończyny. Przedstawiono wynik sumaryczny.

^ U 38% pacjentów wystąpiła spastyczność; spośród nich u 15% tylko ręki, a u 67% - ręki i nogi (łącznie 82% pacjentów ze spastycznością).

§ Spastyczność w co najmniej jednym stawie – brak rozróżnienia kończyny górnej i dolnej.

Spastyczność kończyny górnej jest częstym typem spastyczności – dotyczy ok. 82-97% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność.^{11,22,21}

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie udarów w Polsce (około 430 tys.) oraz częstość występowania spastyczności poudarowej (18-35%), a także częstość występowania spastyczności w kończynie górnej (82-97%), szacowana liczebność populacji obejmującej pacjentów dorosłych po udarze za spastycznością nadgarstka i dłoni wynosi od ponad 62 tys. do blisko 146 tys. osób.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

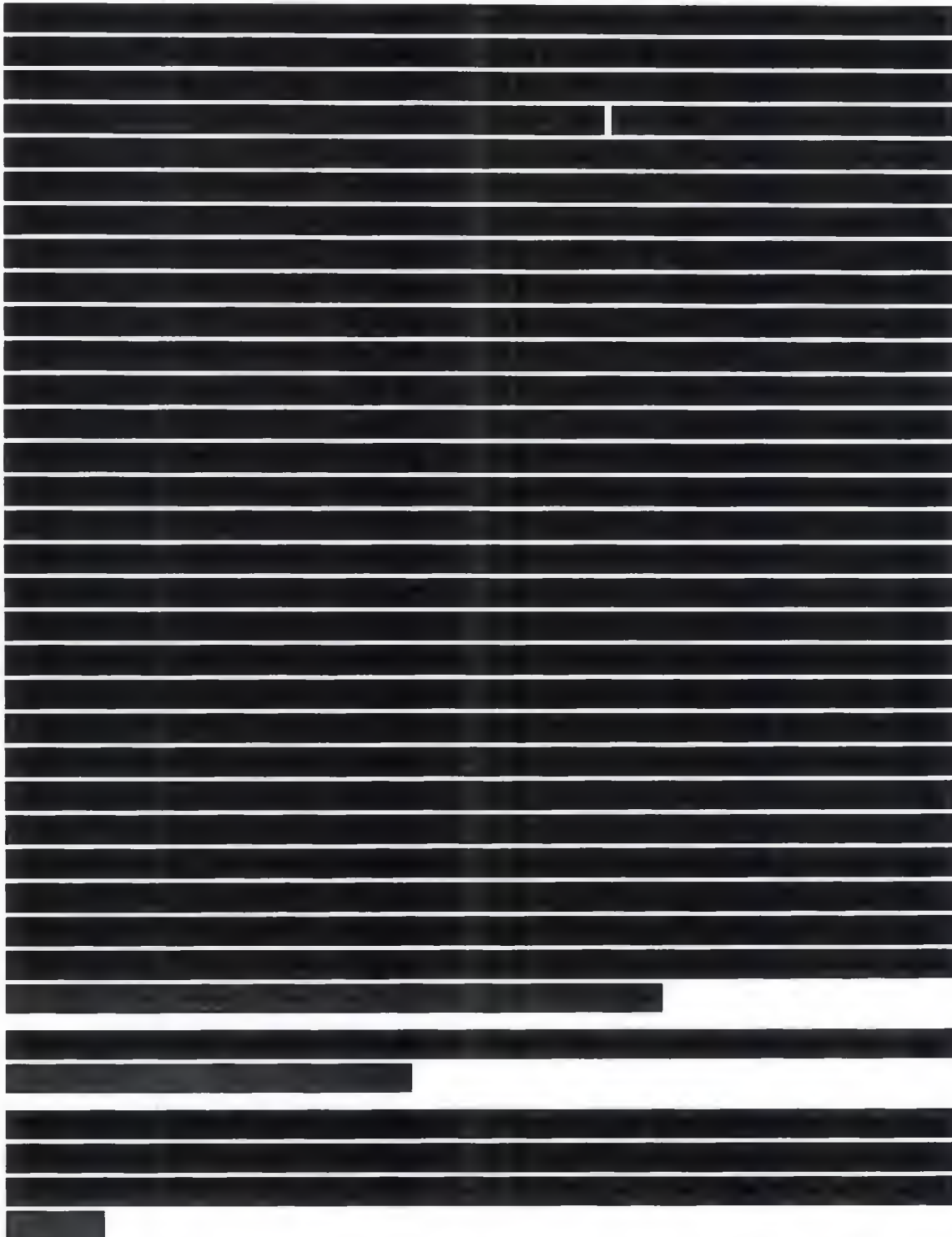
Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie liczebności populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana skorygowanej o kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego.

Według projektu programu lekowego (projekt wnioskodawcy) do programu kwalifikuje się pacjentów:

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

Spośród wymienionych wyżej wskazań w szacunkach populacji odcelowej uwzględniono:

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



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. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosun-

kowo szerokie zakresy wyników wynikają z różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także z różnic w zakresie lat objętych analizą.^{31,32,33} Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Liczba nowych zachorowań na udary w oparciu o cytowane wyżej statystyki zapadalności wynosi 49 762 - 75 413.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety), co daje 57 891 nowych zachorowań rocznie.²⁹

Tabela 5. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)		
			Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy ³¹	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrze ³²	2005-2006	191 247	208	175	191
Badanie WHO MONICA dla Polski ³³	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Według statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2012 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 93 524. Po odjęciu 5121 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi 88 403.

Reasumując, zapadalność na udary mózgu wynosi od 49 762 do 88 403 zachorowań rocznie. $\frac{3}{4}$ tych przypadków to zachorowania, które w danym roku trwają mniej niż 3 miesiące – od 37 322 do 66 302 zachorowań rocznie.

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). 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%.^{30,31,32,33} Z powyższych danych wynika, że z 49 762 - 88 403 pacjentów z nowym zachorowaniem na udar, w ciągu pierwszego roku umiera 16 372 - 35 096 chorych, z czego 12 540 - 24 841 w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Nakładając te dane na dane dotyczące zapadalności można szacować, że w danym roku liczba nowych zachorowań, których czas trwania nie jest krótszy niż 3 miesiące wynosi 24 781 - 41 461.

Zakładając rozpowszechnienie udarów na poziomie 422 000 - 429 691 osób (patrz rozdział 2.1.1) oraz zapadalność na poziomie 49 762 - 88 403, liczbę chorych z udarem o czasie trwania >1 roku wynosi 341 288 - 372 238. Dodając tę liczbę zachorowań oraz

liczbę zachorowań z lat poprzednich, liczba osób z udarem o czasie trwania >3 miesięcy wynosi w Polsce około **383-397 tys.**

pojawia się u 4–21% pacjentów po udarze (uwzględniono tylko dane raportowane po 3 miesiącach od udaru) – tabela poniżej. Opierając się na danych dotyczących częstości występowania spastyczności ogółem i spastyczności o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w MAS można przyjąć, że ta ostatnia występuje w 21-59% przypadków wszystkich spastyczności. Biorąc pod uwagę te dane oraz częstość występowania spastyczności w populacji z udarem (18-35% - patrz rozdział 2.1.1) i odsetek spastyczności kończyny górnej w spastyczności ogółem (82-97% - patrz rozdział 2.1.1), częstość występowania spastyczności poudarowej kończyny górnej o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS w populacji z udarami wynosi **od 3,1% do 18,3%**.

Tabela 6. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS.

Spastyczność ogółem (MAS ≥ 2 pkt.)				
Odsetek spast.	Okres	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
4%	po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ²¹
8%	po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁰
13%	po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010 ³⁴
21%	po 12 m-cach	2002	UK	Watkins 2002 ²²
Spastyczność ogółem				
19%	po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ²¹
23%	po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁰
22%	po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010 ³⁴
39%	po 12 m-cach	2002	UK	Watkins 2002 ²²
Spastyczność MAS ≥ 2 pkt. vs ogółem				
21%	po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ²¹
35%	po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁰
59%	po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010 ³⁴
54%	po 12 m-cach	2002	UK	Watkins 2002 ²²

są trudnym do weryfikacji epidemiologicznej kryterium wykluczającym pacjentów z możliwości podania toksyny botulinowej. W badaniu Langhorne 2000³⁵ częstość występowania infekcji była wysoka – patrz tabela poniżej. Ponieważ

infekcje mają charakter przejściowy, zatem przyjęto, że kryterium to średnio dotyczy około ¼ pacjentów.

Tabela 7. Częstość infekcji w badaniu Langhorne 2000.

	1 tydzień	0-6 m-cy	6-18 m-cy	18-30 m-cy
Infekcje układu moczowego	23%	16%	23%	22%
Infekcje układu oddechowego	22%	13%	23%	29%
Inne infekcje	19%	8%	25%	21%

██████████ według danych epidemiologicznych występują u około 13%-22% osób.³⁶

Częstość ██████████ ██████████ w populacji pacjentów po udarze mózgu oszacowano podstawie badania Appelros 2005³⁷ na około 11%.

Biorąc pod uwagę powyższe wskaźniki epidemiologiczne, potencjalna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi od około **6200 do 42 200** pacjentów. Biorąc pod uwagę tylko dane o zapadalności, liczba nowych przypadków pacjentów, którzy spełniają kryteria dla populacji docelowej, wskazanej we wniosku, wyniesie od około **400 do 4400** pacjentów. Dane te są rozbieżne z szacunkami ekspertów klinicznych. Eksperti kliniczni AOTM cytowani w Stanowisku nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, ██████████ w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu szacują, że w Polsce rocznie do terapii toksyną botulinową typu A kwalifikowałoby się, ze względu na obraz kliniczny oraz przeciwwskazania, **od 2 do 4 tysięcy pacjentów.*** Ze względu na brak danych epidemiologicznych z Polski oraz znaczną niepewność przeprowadzonych szacunków opartych na danych z piśmiennictwa, przyjęto za ekspertami klinicznymi, że liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ██████████ rocznie.

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Podobnie jak w przypadku szacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, szacowanie li-

* Stanowisko eksperckie prof. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii i prof. Jarosława Sławka, Przewodniczącego Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

czebności populacji, w której wnioskowana technologia jest stosowana obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania dla preparatu Botox, tj.:

1. kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;
2. idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);
3. ogniskowe przykurcze (spastyczność):
 - a. związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;
 - b. nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;
4. leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;
5. uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach.

Dosłowna interpretacja §6.1.1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oznaczałaby szacowanie populacji leczonej dla każdego z wymienionych wskazań. Szacowanie liczebności wszystkich tych leczonych populacji pozostaje jednak całkowicie bez związku z przedmiotem analizy, stąd szacunki populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ograniczono do wskazania „ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze”.



2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Ponieważ w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci w programie lekowym będą leczeni preparatem Botox (patrz rozdział 1.3), zatem roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją jest tożsama z liczebnością populacji docelowej, wskazanej we wniosku, oszacowaną w rozdziale 2.1.2.

2.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie).

2.3 Perspektywa analizy

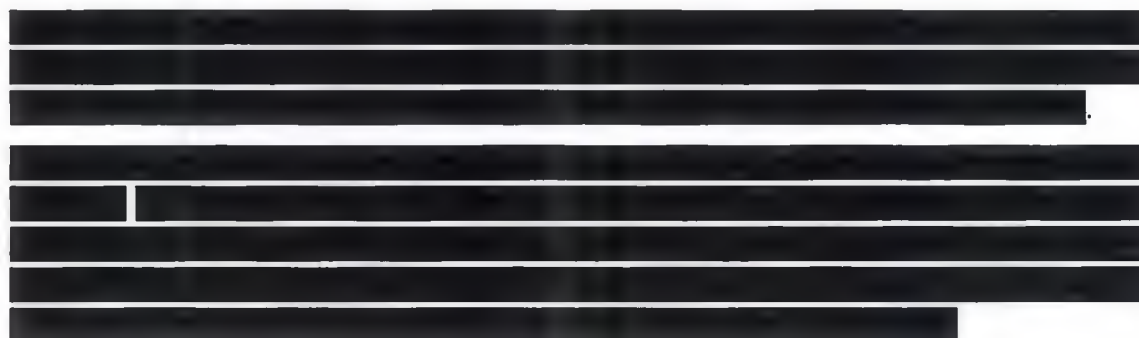
Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.4 Analizowane koszty


W analizie uwzględniono koszty, które będą rozliczane w programie lekowym dla spastyczności poudarowej kończyny górnej, tj. bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (uwzględniono tylko preparat Botox),
- podaniem leków,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

2.4.1 Koszty leków



The table content is completely redacted with black bars.

W analizie przyjęto konserwatywne założenie dotyczące dawkowania preparatu Botox, tj. przyjęto, że w ramach leczenia obstrzykiwane są wszystkie grupy mięśni w obrębie kończyny górnej wnioskowane w programie. Założenie to powoduje prawdopodobnie zawyżenie szacunków dotyczących kosztów leczenia preparatem Botox, ponieważ w rzeczywistości leczeni pacjenci otrzymują każdorazowo iniekcje tylko do tych mięśni, które objęte są spastycznością, a to niekoniecznie oznacza wszystkie docelowe grupy mięśni. 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. Zgodnie z projektem programu lekowego przyjęto założenie, 

[REDACTED]
[REDACTED]

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

2.4.2 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]].³⁸ [REDACTED]

Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

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

2.4.3 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 połowicznego 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., obie procedury wyceniono na 6 punktów, [REDACTED]

Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

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

2.5 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM, nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

2.6 Analizowane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z rehabilitacją populacji ze spastycznością kończyny górnej, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją preparatu Botox.

Scenariusz obecny odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Ponieważ analiza scenariuszowa zakłada różną liczebność populacji leczonej, scenariusz obecny występuje w trzech wariantach komplementarnych do scenariuszy nowych: minimalnego, maksymalnego i najbardziej prawdopodobnego.

Scenariusze nowe odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Wyniki analizy inkrementalnej pokazującej różnicę między kosztami komplementarnych scenariuszy obecnych i nowych stanowią szacunki dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania.

Analizę scenariuszową przygotowano w oparciu o założenia:

- liczebności leczonej populacji;
- dawkowania preparatu Botox;
- kosztów podania leczenia.

W tabeli poniżej zestawiono zmienne testowane w analizie scenariuszowej (zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5).

2.7 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej – 1055.2, toksyny botulinowe - 2, w której jest jedyną refundowaną substancją w ramach programów lekowych: B.28 „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)” i B.30 „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)”. Wprowadzenie refundacji w nowym wskazaniu nie wiąże się z koniecznością stworzenia oddzielnej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia zakresu wskazań refundacyjnych. W związku z powyższym, niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przeprowadzono mnożąc szacowaną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (rozdział 2.1.2) przez sumę iloczynu średniego czasu pobytu na oddziale rehabilitacji neurologicznej (dane NFZ z 2012 roku), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że wydatki te są prawdopodobnie zawyżone ze względu na fakt, że rehabilitacja spastyczności jest jednym z elementów rehabilitacji pacjentów po udarze. Fakt ten nie wpływa na wiarygodność wyników oszacowań przedstawianych poniżej, ponieważ przyjęto konserwatywne założenie, że czas rehabilitacji pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących terapii toksyną botulinową jest taki sam i nie wpływa na koszty inkrementalne związane z refundacją preparatu Botox.

[REDACTED]

* Ze względu na charakter rehabilitacji (rehabilitacja spastyczności kończyny górnej), za podstawę obliczeń przyjęto konserwatywnie wycenę najtańszego świadczenia rehabilitacji neurologicznej, tj. RNP01 (5.11.02.9100011; Rehabilitacja neurologiczna przewlekła) wycenionego na 100 pkt., co dla wyceny punktu na poziomie [REDACTED]

† Procedura 5.11.00.0000001 (porada lekarska rehabilitacyjna) wyceniona na 26 pkt., co dla wyceny punktu [REDACTED]

3.2 Scenariusz obecny

Scenariusz obecny jest tożsamy z szacunkami aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Ze względu na fakt, że założenia analizy scenariuszowej (patrz rozdział 2.6) zakładają różną populację objętą leczeniem, każdemu ze scenariuszy nowych odpowiada inny scenariusz obecny. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne poszczególnych scenariuszy obecnych oszacowane na podstawie założeń opisanych w rozdziale 3.1.

3.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Oszacowane koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą

Tabela 13. Koszty leczenia – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Scenariusz najbardziej prawdopodobny bez RSS	1. rok	2. rok
Koszt leku	██████████	██████████
Koszt podania leczenia	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Koszt całkowity programu lekowego	██████████	██████████
Koszt rehabilitacji	██████████	██████████
Koszt całkowity leczenia	██████████	██████████
Koszt inkrementalny vs scenariusz obecny	██████████	██████████
Scenariusz najbardziej prawdopodobny z RSS	1. rok	2. rok
Koszt leku	██████████	██████████
Koszt podania leczenia	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Koszt całkowity programu lekowego	██████████	██████████
Koszt rehabilitacji	██████████	██████████
Koszt całkowity leczenia	██████████	██████████
Koszt inkrementalny vs scenariusz obecny	██████████	██████████

3.4 Scenariusz minimalny

Oszacowane koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 14. Koszty leczenia – scenariusz minimalny.

Scenariusz minimalny bez RSS	1. rok	2. rok
Koszt leku	██████████	██████████
Koszt podania leczenia	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Koszt całkowity programu lekowego	██████████	██████████
Koszt rehabilitacji	██████████	██████████
Koszt całkowity leczenia	██████████	██████████
Koszt inkrementalny vs scenariusz obecny	██████████	██████████
Scenariusz minimalny z RSS	1. rok	2. rok
Koszt leku	██████████	██████████
Koszt podania leczenia	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Koszt całkowity programu lekowego	██████████	██████████
Koszt rehabilitacji	██████████	██████████
Koszt całkowity leczenia	██████████	██████████
Koszt inkrementalny vs scenariusz obecny	██████████	██████████

3.5 Scenariusz maksymalny

Oszacowane koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 15. Koszty leczenia – scenariusz maksymalny.

Scenariusz maksymalny bez RSS	1. rok	2. rok
Koszt leku	██████████	██████████
Koszt podania leczenia	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Koszt całkowity programu lekowego	██████████	██████████
Koszt rehabilitacji	██████████	██████████
Koszt całkowity leczenia	██████████	██████████
Koszt inkrementalny vs scenariusz obecny	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny z RSS	1. rok	2. rok
Koszt leku	██████████	██████████
Koszt podania leczenia	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Koszt całkowity programu lekowego	██████████	██████████
Koszt rehabilitacji	██████████	██████████
Koszt całkowity leczenia	██████████	██████████
Koszt inkrementalny vs scenariusz obecny	██████████	██████████

4 Aspekty społeczne i etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść w obrębie stosunkowo mało licznej grupy (<4000 pacjentów rocznie).

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Tak, ponieważ w chwili obecnej terapia toksyną botulinową w poudarowej spastyczności kończyny górnej nie jest refundowana.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Tak, ponieważ w chwili obecnej terapia toksyną botulinową w poudarowej spastyczności kończyny górnej nie jest refundowana.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Tak, gdyż otworzy dostęp do skutecznej terapii wspomagającej rehabilitację spastyczności poudarowej kończyny górnej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Nie dotyczy.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje negatywnie na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

5 Podsumowanie i wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę wpływu na budżet NFZ zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont analizy.

Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonych programów lekowych: 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 B.30 „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)”. [REDACTED]

Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy brak wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie liczebności docelowej populacji oraz przeciętnej dawki preparatu Botox stosowanej w tej populacji. Należy podkreślić, że prezentowane ograniczenia starano się uwzględnić w analizie scenariuszowej.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

[REDACTED] Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego koszty całkowite programu lekowego wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Dla scenariusza minimalnego koszty całkowite programu lekowego wyniosą [REDACTED]

■ Dla scenariusza maksymalnego koszty całkowite programu lekowego wyniosą [redacted]

Analiza wykazała wzrost wydatków NFZ związanych z wprowadzeniem refundacji preparatu Botox w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w wysokości [redacted]

Aneks 1. Częstość zaburzeń połykania w populacji po udarze mózgu

Badanie	Liczba badanych	Odsetek dysfagii
Sreeraj 2012 ³⁹	486	39%
Wartenberg 2011 ⁴⁰	113	42%
Remesso 2011 ⁴¹	596	20%
Barer 1989 ⁴²	357	29%
De Pippo 1994 ⁴³	139	45%
Gordon 1987 ⁴⁴	79	37%
Gottlieb 1996 ⁴⁵	180	25%
Hinds 1998 ⁴⁶	93	67%
Kidd 1993 ⁴⁷	60	42%
Lim 2001 ^{*48}	50	56%
Lim 2001 ^{*48}	50	52%
Odderson 1995 ⁴⁹	124	39%
Wade 1987 ⁵⁰	452	43%
Chua 1996 ⁵¹	53	40%
Daniels 1998 ⁵²	55	65%
Daniels 1999 ⁵³	54	78%
Hamdy 1997 ⁵⁴	20	40%
Hamdy 1998 ⁵⁵	28	71%
Kim 2000 ⁵⁶	23	44%
Mann 1999 ⁵⁷	128	51%
Meng 2000 ⁵⁸	36	81%
Parker 2004 ⁵⁹	70	39%
Sala 1998 ⁶⁰	187	30%
Schelp 2004 ⁶¹	102	76%
Sharma 2001 ⁶²	202	51%
Smithard 1996 ⁶³	121	51%
Teasell 2002 ⁶⁴	20	55%

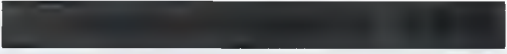
* w zależności od metody pomiaru.

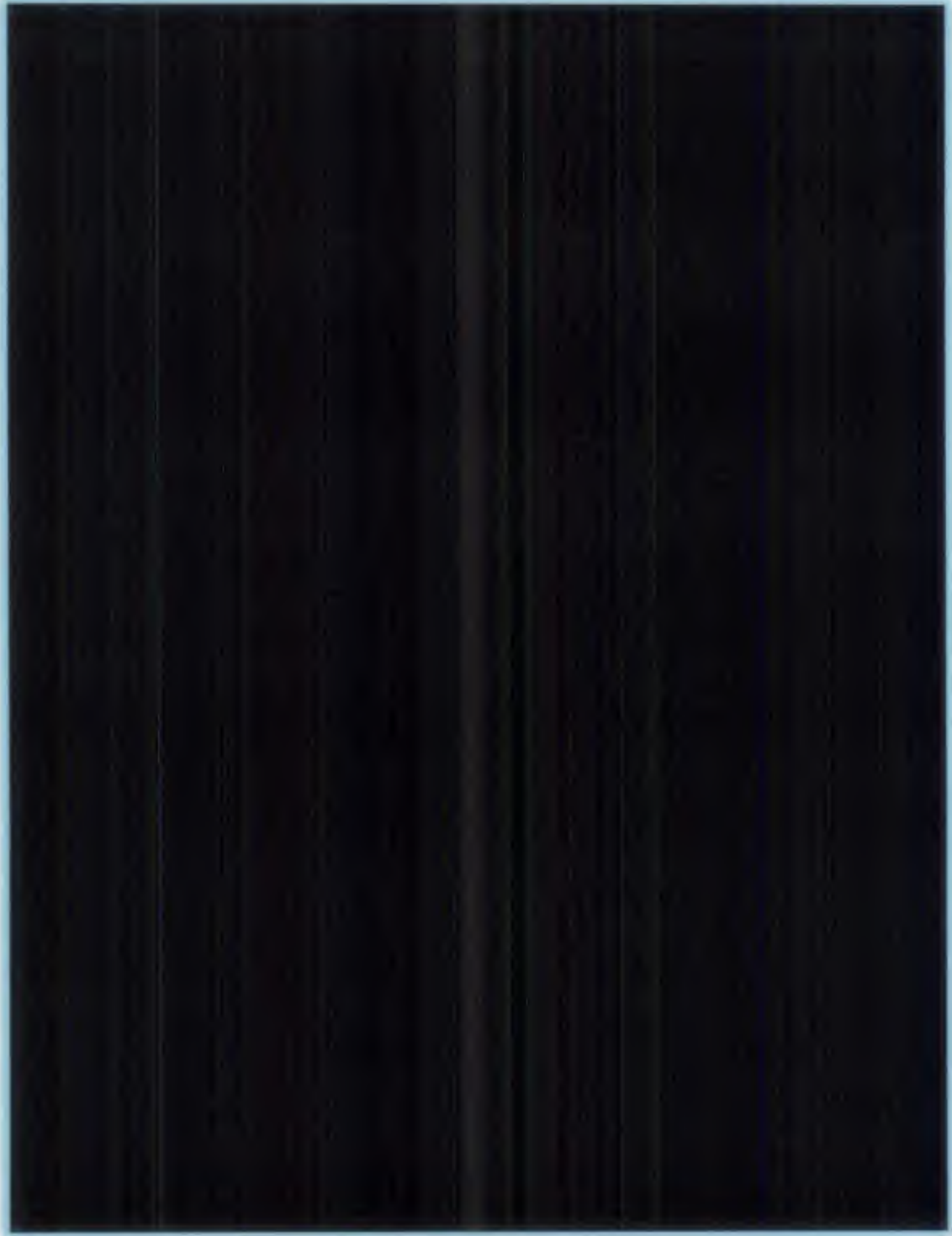
Aneks 2. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
1	a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.1.1	
	b) docelowej, wskazanej we wniosku,	2.1.2	
	c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	2.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	2.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.1	
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	3.2	scenariusz obecny
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	3.3-3.5	scenariusze nowe
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3.3-3.5	Koszty inkrementalne

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza wpływu na budżet

7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	3.4; 3.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	2.6	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2.1-2.6	częściowo nie dotyczy – program lekowy
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączono
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	2.2	2 lata
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	2.1.3 i 2.1.4	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	2.1.3 i 2.1.4	
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.3-3.5	
	b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.3-3.5	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	nie dotyczy	program lekowy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	nie dotyczy	program lekowy

Aneks 3. 





Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Botox vs BSC.....	12
Tabela 2. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	15
Tabela 3. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.....	18
Tabela 4. Częstość występowania spastyczności kończyny górnej po udarze.....	19
Tabela 5. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.....	22
Tabela 6. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS.....	23
Tabela 7. Częstość infekcji w badaniu Langhorne 2000.....	24
Tabela 8. Dawkowanie preparatu Botox w analizie scenariuszowej.....	27
Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	27
Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	28
Tabela 11. Założenia analizy scenariuszowej.....	29
Tabela 12. Koszty leczenia – scenariusz obecny.....	32
Tabela 13. Koszty leczenia – scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	33
Tabela 14. Koszty leczenia – scenariusz minimalny.....	34
Tabela 15. Koszty leczenia – scenariusz maksymalny.....	35

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-Józwiak 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 http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf

- ¹⁶ Truelsen T, Piechowski-Józwiak 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Peter P. Urban, Thomas Wolf, Michael Uebele, et al. Occurrence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010; 41 (9):2016-2020.
- ²⁰ C. L. Watkins, M. J. Leathley, J. M. Gregson, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical Rehabilitation*. 2002; 16 (5):515-522.
- ²¹ 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.
- ²² Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 2002;16(5):515-22.
- ²³ Leathley M.J., Gregson J.M., Moore A.P., et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. *Clin Rehab* 2004; 18: 438-443.
- ²⁴ Welmer A.K., von Arbin M.H., Holmqvist L.W., et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 247-253.
- ²⁵ Lundstrom E. Spasticity after first-ever stroke. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 464. Uppsala 2009, p 67.
- ²⁶ Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2564-70.
- ²⁷ Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46. Review.
- ²⁸ Remesso GC, Fukujima MM, Chiappetta AL, Oda AL, Aguiar AS, Oliveira Ade S, do Prado GF. Swallowing disorders after ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Oct;69(5):785-9.

²⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją Leku ████████ (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Analiza weryfikacyjna. 23 sierpnia 2013.

³⁰ Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D et al. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006;37:1837-1843.

³¹ Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41, 4: 291–295.

³² Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B, Mańka-Gaca I, et al. Estimates of stroke incidence and case fatality in Zabrze, 2005-2006. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrze w latach 2005–2006. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45, 1: 3–10.

³³ Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K; WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1833-40.

³⁴ Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *Journal of Neurology*. 2010; 257 (257):1067–1072.

³⁵ Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1223-9.

³⁶ Kwah LK, Harvey LA, Diong JH, Herbert RD. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study. *J Physiother*. 2012;58(1):41-7.

³⁷ Appelros P. Characteristics of Mini-Mental State Examination 1 year after stroke. *Acta Neurol Scand*. 2005 Aug;112(2):88-92.

³⁸ 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).

³⁹ Sreeraj K, Thomas I, Nampoothiri M, Balan CS. Prevalence of post stroke complications in south India: a descriptive study. *International Journal Of Pharmacy & Technology*. 2012;4(1):3859-3868.

- ⁴⁰ Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouscho J. Infection after Acute Ischemic Stroke: Risk Factors, Biomarkers, and Outcome. *Stroke Research and Treatment*. 2011. Article ID 830614, 8 pages.
- ⁴¹ Remesso GC, Fukujima MM et al. Swallowing disorders after ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(5):785-789.
- ⁴² Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52: 236–241.
- ⁴³ DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. The burke dysphagia screening test: validation of its use in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:1284 –1286.
- ⁴⁴ Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *BMJ*. 1987;295:411– 414.
- ⁴⁵ Gottlieb D, Kipnis M, Sister E, Vardi Y, Brill S. Validation of the 50ml 3 drinking test for evaluation of post-stroke dysphagia. *Disabil Rehabil*. 1996;18:529 –532.
- ⁴⁶ Hinds NP, Wiles CM. Assessment of swallowing and referral to speech and language therapists in acute stroke. *QJM*. 1998;91:829–835.
- ⁴⁷ Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, MacMahon J. Aspiration in acute stroke: A clinical study with videofluoroscopy. *QJM*. 1993;86:825– 829.
- ⁴⁸ Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH, Choo PW. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia*. 2001;16:1– 6.
- ⁴⁹ Odderson IR, Keaton JC, McKenna BS. Swallow management in patients on an acute stroke pathway: quality is cost effective. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:1130 –1133.
- ⁵⁰ Wade DT, Hewer RL. Motor loss and swallowing difficulty after stroke: frequency, recovery, and prognosis. *Acta Neurol Scand*. 1987;76:50 –54.
- ⁵¹ Chua KSG, Kong KH. Functional outcome in brainstem stroke patients after rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:194 –197.
- ⁵² Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, Herrington LR, Weisberg LA, Foundas AL. Aspiration in patients with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:14–19.
- ⁵³ Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization. *Dysphagia*. 1999;14:85–92.
- ⁵⁴ Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Crone R, Hughes D, Tallis RC, Thompson DG. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet*. 1997;350:686–692.
- ⁵⁵ Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Power M, Singh KD, Nicholson DA, Tallis RC, Thompson DG. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology*. 1998;115:1104 –1112.
- ⁵⁶ Kim H, Chung CS, Lee KH, Robbins J. Aspiration subsequent to a pure medullary infarction: lesion sites, clinical variables, and outcome. *Arch Neurol*. 2000;57:478–483.

⁵⁷ Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*. 1999;30:744–748.

⁵⁸ Meng NH, Wang TG, Lien IN. Dysphagia in patients with brainstem stroke: Incidence and outcome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79: 170–175.

⁵⁹ Parker C, Power M, Hamdy S, Bowen A, Tyrrell P, Thompson DG. Awareness of dysphagia by patients following stroke predicts swallowing performance. *Dysphagia*. 2004;19:28–35.

⁶⁰ Sala R, Munto MJ, de la Calle J, Preciado I, Miralles T, Cortes A, Molla R, Alcaide M. Swallowing changes in cerebrovascular accidents: incidence, natural history, and repercussions on the nutritional status, morbidity, and mortality. *Rev Neurol*. 1998;27:759–766.

⁶¹ Schelp AO, Cola PC, Gatto AR, Silva RG, Carvalho LR. [Incidence of oropharyngeal dysphagia associated with stroke in a regional hospital in Sao Paulo State – Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:503–506.

⁶² Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, Ross I. What influences outcome of stroke–pyrexia or dysphagia? *Int J Clin Pract*. 2001;55:17–20.

⁶³ Smithard DG, O’Neill PA, Park C, Morris J, Wyatt R, England R, Martin DF. Complications and outcome after stroke: does dysphagia matter? *Stroke*. 1996;27:1200–1204

⁶⁴ Teasell R, Foley N, Fisher J, Finestone H. The incidence, management, and complications of dysphagia in patients with medullary strokes admitted to a rehabilitation unit. *Dysphagia*. 2002;17:115–120.