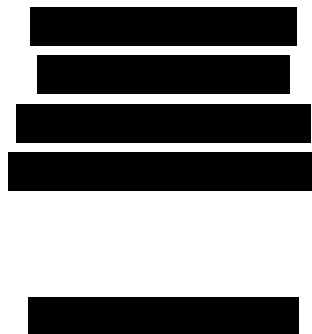




---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; *IncobotulinumtoxinA*) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych w warunkach polskich**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]		
Autorzy analizy ekonomicznej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]		
Konflikt interesów	[REDAKTOWANE]		

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	12
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA .....	13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE .....	14
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	14
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ .....	15
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	17
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA .....	17
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	18
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	20
3.5. MODELOWANIE .....	21
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	30
3.7. OCENA KOSZTÓW .....	42
3.8. DYSKONTOWANIE .....	47
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	47
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	49
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	50
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ .....	50
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	55
4.3. WARIANT DODATKOWY – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI .....	57
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	59
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	60
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	60
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	60
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	74
7. Dyskusja .....	74
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE .....	76
9. BIBLIOGRAFIA .....	79
10. SPIS TABEL .....	85
11. SPIS RYSUNKÓW .....	86
12. ANEKS .....	87
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO .....	87

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
<b>płatnik publiczny</b>	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
<b>płatnik za świadczenia medyczne</b>	płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Oceniono zasadność ekonomiczną realizacji programu lekowego „leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: C-63; 1-61; 1-69)” z wykorzystaniem produktu leczniczego Xeomin® w warunkach polskich. Zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji (stosowanie preparatów toksyny botulinowej typu A – Xeomin®, Dysport® i Botox® w połączeniu ze standardową terapią lub stosowanie standardowej terapii – placebo) oraz przeprowadzono inkrementalną analizę uwzględniającą, jako miarę efektów zdrowotnych, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (zmiana napięcia mięśniowego o  $\geq 1$  punkt w skali Ashworth'a) lub pomijając efekty zdrowotne porównywanych interwencji (analiza minimalizacji kosztów stosowania produktów Xeomin®, Dysport® i Botox®). Jako dodatkowy wariant zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności polegającą na adaptacji opublikowanych modeli ekonomicznych do warunków polskich.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- IV. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania w przypadku realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; *IncobotulinumtoxinA*; EAN 5909990643950) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik)

[1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego, tj. pacjenci: w wieku  $\geq 18$  roku życia, po pisemnej zgodzie na leczenie pacjenta lub opiekuna; po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie, co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala; z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashworth'a – MAS  $\geq 2$ ) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej; u których występuje brak nasilonych zaburzeń połykania i zaburzeń oddechowych; u których na podstawie wywiadu wykluczono ciężę; u których wykluczono miastenię i zespół miasteniczny na podstawie wywiadu i badania neurologicznego; u których występuje brak objawów uogólnionego zakażenia; u których wyklucza się obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania; u których wyklucza się utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach; u których wyklucza się ośpienie średniego lub głębokiego stopnia (wynik w skali *Mini-Mental State Examination*, MMSE równy lub mniejszy niż 18 punktów), z wyjątkiem pacjentów z aleksją lub agrafią lub afazją; którzy po udarze mózgu przebyli co najmniej trzytygodniową rehabilitację neurologiczną przed włączeniem do programu (P),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; *IncobotulinumtoxinA*; EAN 5909990643950) w połączeniu ze standardową terapią (rehabilitacja) wśród pacjentów z analizowanej populacji (I),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano placebo (standardowa terapia – rehabilitacja niepołączona z podawaniem toksyny botulinowej) oraz stosowanie pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w połączeniu ze standardową terapią wśród pacjentów z analizowanej populacji [40] (C),
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania wnioskowanej interwencji pod postacią: prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali Ashworth'a, przeżycia na terapii z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (odsetek pacjentów przyjmujących kolejne dawki toksyny botulinowej – maksymalnie do 6 podań w okresie do 2 lat, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego) oraz w ramach wariantu dodatkowego cechującego się niższą wiarygodnością – zmiana jakości życia oceniona na podstawie m.in. wyników badania BoTULUS [64], [65] (O),
- w opracowaniu zaprezentowano: zestawienie konsekwencji, zestawienie kosztów, przeprowadzono analizę kosztów-efektywności z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A (uzyskanie poprawy o co najmniej 1 punkt w skali Ashworth'a) jako miarą efektów zdrowotnych oraz, w ramach wariantu dodatkowego cechującego się niższą wiarygodnością – analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną na zasadzie przystosowania do warunków polskich opublikowanych modeli ekonomicznych (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych,

umożliwiającemu stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: C-63; 1-61; 1-69)”.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego opracowania ustalono, iż standardowa analiza kosztów-żyteczności z wysokim prawdopodobieństwem nie jest adekwatna do rozważanego problemu decyzyjnego – jej wyniki przedstawiano wyłącznie mając na celu spełnienie wymagań, o których mowa w rozporządzeniu Ministra Zdrowia [34].

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia:

- wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji (w przypadku zestawienia kosztów, zestawienia konsekwencji oraz analizy kosztów-efektywności) oraz
- dostosowanie do warunków polskich opublikowanych modeli ekonomicznych [50], [60], [64], [65], [70] (uwzględnienie polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów w przypadku analizy kosztów-żyteczności) [1].

Firma Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o. wnioskuję o objęcie refundacją stosowania produktu leczniczego Xeomin<sup>®</sup> w poudarowej spastyczności kończyny górnej wśród osób dorosłych w ramach proponowanego programu lekowego.

Oceniany produkt jest w chwili obecnej refundowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, część B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Produkt Xeomin<sup>®</sup> (EAN 5909990643950) włączony jest do grupy limitowej 1055.1 („toksyny botulinowe – 1”) i podawany bezpłatnie świadczeniobiorcy w leczeniu kręczy karku i kurczu powiek w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” (kod 03.0000.330.02; opis programu w załączniku B.30. do obwieszczenia Ministra Zdrowia) [39]. W skład grupy ocenianego produktu nie wchodzi inne preparaty toksyny botulinowej [39].

Na tej podstawie w opracowaniu uwzględniono refundację produktu Xeomin<sup>®</sup> we wskazaniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych w ramach istniejącej grupy limitowej – 1055.1, toksyny botulinowe – 1 (założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Xeomin<sup>®</sup>).

Wiarygodna ocena zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wymaga przeprowadzenia porównania kosztów z perspektywy płatnika publicznego zastosowania wszystkich dostępnych preparatów toksyny botulinowej. W ramach analizy założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją również w przypadku produktów Dysport<sup>®</sup> i Botox<sup>®</sup>. Analogicznie jak w przypadku wnioskowanej technologii założono finansowanie ze środków publicznych ww. produktów w ramach istniejących grup limitowych, tj.: 1055.2 w przypadku Botox<sup>®</sup> i 1055.3 w przypadku Dysport<sup>®</sup>.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich nie są mierzalne w warunkach polskich.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego opracowania nie zidentyfikowano kosztów istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.7.). Z tego względu zaprezentowane w opracowaniu wyniki z perspektywy płatnika publicznego należy traktować jako równoważne z wynikami z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

[REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Horyzont czasowy niniejszej analizy został określony przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- długości okresu obserwacji badań klinicznych dostarczających informacji na temat skuteczności porównywanych interwencji (ocena skuteczności jednego podania po 4 tygodniach od podania toksyny botulinowej lub placebo [48] – również program zakłada ocenę skuteczności pierwszego podania po 4 tygodniach, por. rozdział 2.5.) – horyzont uwarunkowany okresem obserwacji dostępnych badań klinicznych,
- długości okresu obserwacji badania klinicznego dostarczającego informacji na temat efektów długotrwałego podawania produktu Xeomin® (do 5 podań leku w fazie otwartej badania klinicznego [49]),
- oczekiwanej długości stosowania toksyny botulinowej w ramach proponowanego programu lekowego (maksymalnie 6 podań w okresie do 2 lat),

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmienność wszystkich parametrów niepewnych.

## WYNIKI I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej (zaobserwowane stosunkowo szerokie maksymalne zakresy zmienności punktów końcowych analizy wynikają z uwzględnienia maksymalnego zakresu zmienności dawki Xeomin® - od 100 do 400 jednostek na podanie). Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania w przypadku realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; *IncobotulinumtoxinA*; EAN 5909990643950) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją produktu Xeomin® w grupie 1055.1 (toksyny botulinowe – 1), umożliwiające stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: C-63; 1-61; 1-69)“.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego, tj. pacjenci: w wieku  $\geq 18$  roku życia, po pisemnej zgodzie na leczenie pacjenta lub opiekuna; po przebytym niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala; z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashworth'a – MAS  $\geq 2$ ) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej; u których występuje brak nasilonych zaburzeń połykania i zaburzeń oddechowych; u których na podstawie wywiadu wykluczono ciążę; u których wykluczono miastenię i zespół miasteniczny na podstawie wywiadu i badania neurologicznego; u których występuje brak objawów uogólnionego zakażenia; u których wyklucza się obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania; u których wyklucza się utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach; u których wyklucza się otępienie średniego lub głębokiego stopnia (wynik w skali *Mini-Mental State Examination*, MMSE równy lub mniejszy niż 18 punktów), z wyjątkiem pacjentów z aleksją lub agrafią lub afazją; którzy po udarze mózgu przebyli co najmniej trzytygodniową rehabilitację neurologiczną przed włączeniem do programu (P),

- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; *IncobotulinumtoxinA*; EAN 5909990643950) w połączeniu ze standardową terapią (rehabilitacja) wśród pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano placebo (standardowa terapia – rehabilitacja niepołączona z podawaniem toksyny botulinowej) oraz stosowanie pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w połączeniu ze standardową terapią wśród pacjentów z analizowanej populacji [40] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania wnioskowanej interwencji pod postacią: prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali Ashworth'a, przeżycia na terapii z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (odsetek pacjentów przyjmujących kolejne dawki toksyny botulinowej – maksymalnie do 6 podań w okresie do 2 lat, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego) oraz w ramach wariantu dodatkowego cechującego się niższą wiarygodnością – zmiana jakości życia oceniona na podstawie m.in. wyników badania BoTULUS [64], [65] **(O)**,
- w opracowaniu zaprezentowano: zestawienie konsekwencji, zestawienie kosztów, przeprowadzono analizę kosztów-efektywności z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A (uzyskania poprawy o co najmniej 1 punkt w skali Ashworth'a) jako miarą efektów zdrowotnych oraz, w ramach wariantu dodatkowego cechującego się niższą wiarygodnością – analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną na zasadzie przystosowania do warunków polskich opublikowanych modeli ekonomicznych **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającemu stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: C-63; 1-61; 1-69)“.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego opracowania ustalono, iż standardowa analiza kosztów-użyteczności z wysokim prawdopodobieństwem nie jest adekwatna do rozważanego problemu decyzyjnego – jej wyniki przedstawiano wyłącznie mając na celu spełnienie wymagań, o których mowa w rozporządzeniu Ministra Zdrowia [34].

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

W chwili obecnej stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej nie jest finansowane ze środków publicznych [39].

Firma Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją stosowania produktu leczniczego Xeomin® w poudarowej spastyczności kończyny górnej wśród osób dorosłych w ramach proponowanego programu lekowego.

Oceniany produkt jest w chwili obecnej refundowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, część B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Produkt Xeomin® (EAN 5909990643950) włączony jest do grupy limitowej 1055.1 („toksyny botulinowe – 1”) i podawany bezpłatnie świadczeniobiorcy w leczeniu kręczy karku i kurczy powiek w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” (kod 03.0000.330.02; opis programu w załączniku B.30. do obwieszczenia Ministra Zdrowia) [39].

W skład grupy ocenianego produktu nie wchodzi inne preparaty toksyny botulinowej [39].

Mając powyższe na uwadze należy stwierdzić, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Xeomin® (EAN 5909990643950) stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego będzie skutkowało rozszerzeniem zakresu jego wskazań objętych refundacją w ramach grupy 1055.1 („toksyny botulinowe – 1”). Z tego względu wnioskuje się o refundację produktu Xeomin® we wskazaniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych w ramach istniejącej grupy limitowej – 1055.1, toksyny botulinowe – 1.

Szczegółowe informacje na temat sposobu finansowania wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [102].

Wiarygodna ocena zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wymaga przeprowadzenia porównania efektów i kosztów z perspektywy płatnika publicznego zastosowania wszystkich dostępnych preparatów toksyny botulinowej. W ramach analizy założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją również w przypadku produktów Dysport® i Botox®. Analogicznie jak w przypadku wnioskowanej technologii założono finansowanie ze środków publicznych ww. produktów w ramach istniejących grup limitowych, tj.: 1055.2 w przypadku Botox® i 1055.3 w przypadku Dysport®.

## 2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; *IncobotulinumtoxinA*; EAN 5909990643950) w połączeniu ze standardową terapią wśród pacjentów z analizowanej populacji, w warunkach szpitalnych, w ramach proponowanego programu lekowego „leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: C-63; 1-61; 1-69)”.

Zarejestrowane dawkowanie ocenianego produktu w poudarowej spastyczności kończyny górnej określa Charakterystyka produktu leczniczego Xeomin®: dokładną dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenie spastyczności i obecność miejscowego osłabienia mięśni. W leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w trakcie zasadniczego badania klinicznego podano następujące dawki (w jednostkach): zginacz promieniowy nadgarstka - 50; zginacz łokciowy nadgarstka - 40; zginacz powierzchniowy palców - 40; zginacz głęboki palców - 40; mięsień ramiennopromieniowy – 60; mięsień dwugłowy – 80; mięsień ramienny – 50; mięsień nawrotny czworoboczny – 25; mięsień nawrotny obły – 40; zginacz długi kciuka - 20; przywodziciel kciuka - 10; zginacz krótki kciuka/przeciwstawiacz kciuka – 10. W zasadniczym badaniu klinicznym, minimalna i maksymalna dawka wynosiła odpowiednio 170 jednostek i 400 jednostek. W przypadku leczenia wieloma dawkami produktu, dawkę należy dostosować do potrzeb danego pacjenta. Całkowita zalecana dawka w czasie jednej sesji leczenia wynosi maksymalnie 400 jednostek. Pacjenci informowali, że początek działania odczuwali po 4 dniach od podania produktu. Maksymalny wynik – zmniejszenie napięcia mięśni – odczuwali w ciągu 4 tygodni. Zasadniczo skutek leczenia utrzymywał się 12 tygodni. Nie należy wstrzykiwać kolejnej dawki w odstępach krótszych niż 12 tygodni [45].

Sumaryczne zużycie ocenianego produktu jest więc zmienne osobniczo – zależy od stanu zdrowia pacjenta (liczby iniekcji, liczby i charakteru miejsca iniekcji).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Szczegółowe informacje na temat dawkowania i przeżycia na terapii toksyną botulinową typu A zamieszczono w rozdziałach: 3.5.1., 3.5.2. i 3.5.3.

### 2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Na podstawie analizy danych z wytycznych praktyki klinicznej (przede wszystkim polskich, ale również zagranicznych), a także opinii ekspertów klinicznych do grona opcjonalnych technologii lekowych zakwalifikowano: „placebo” (rozumiane jako: najlepsze leczenie wspomagające, standardowa terapia, w tym przede wszystkim rehabilitacja, nie połączona z podawaniem toksyny botulinowej typu A, ale w niektórych przypadkach połączona ze stosowaniem doustnych środków antyspastycznych – schemat zgodny z projektem randomizowanego badania klinicznego, którego wyniki wskazują na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad kontrolą [41]) oraz stosowanie pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A w analizowanym wskazaniu [40].

Aktualnie żaden z preparatów toksyny botulinowej typu A nie jest refundowany we wskazaniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Większość pacjentów z analizowanej populacji jest poddawana rehabilitacji, w niektórych przypadkach rozszerzonej o doustne środki antyspastyczne [40].

Szczegółowe informacje na temat opcjonalnych technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

### 2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Xeomin® [45] i zakres wnioskowanego wskazania, który w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem oraz z charakterystyką większości pacjentów włączonych do badań klinicznych stanowiących dowód na skuteczność wnioskowanej technologii [41].

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W ramach oceny możliwości korelacji punktów badania klinicznego [48], [49] z jakością życia lub inną miarą użyteczności uwzględniono wszystkie punkty końcowe tego badania (szczegóły w [41]).

### 3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

#### 3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia:

- wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji (w przypadku zestawienia kosztów, zestawienie konsekwencji oraz analizy kosztów-efektywności) oraz
- dostosowanie do warunków polskich opublikowanych modeli ekonomicznych (uwzględnienie polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów w przypadku analizy kosztów-użyteczności) [1].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[25], [31], [32], [33], [36].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

### 3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Brakuje również dowodów dotyczących wpływu zastosowania wnioskowanej technologii na kategorie kosztu pośredniego (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5. oraz informacje przedstawione w Analizie klinicznej [41]).

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego opracowania nie zidentyfikowano kosztów istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.7.). Z tego względu zaprezentowane w opracowaniu wyniki z perspektywy płatnika publicznego należy traktować, jako równoważne z wynikami z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

### 3.3. HORYZONT CZASOWY

Horyzont czasowy niniejszej analizy został określony przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- długości okresu obserwacji badań klinicznych dostarczających informacji na temat skuteczności porównywanych interwencji (ocena skuteczności jednego podania po 4 tygodniach od podania toksyny botulinowej lub placebo [48] – również program zakłada oceną skuteczności pierwszego podania po 4 tygodniach, por. rozdział 2.5.),
- długości okresu obserwacji badania klinicznego dostarczającego informacji na temat efektów długotrwałego podawania produktu Xeomin® (do 5 podań leku w fazie otwartej badania klinicznego [49]),
- oczekiwanej długości stosowania toksyny botulinowej w ramach proponowanego programu lekowego (maksymalnie 6 podań w okresie do 2 lat),
- braku dowodów na wpływ wnioskowanej technologii na długość życia, co wyklucza możliwość uzasadnienia długości horyzontu czasowego na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.



### 3.3.1. PORÓWNANIE Z PLACEBO

Dostępne dane kliniczne dotyczą porównania skuteczności preparatu Xeomin® z placebo wyłącznie przy jednym podaniu toksyny botulinowej typu A. Na tej podstawie ocena konsekwencji oraz analiza kosztów-efektywności (z prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie, jako miarą efektów zdrowotnych; por. rozdział 2.5.) zastosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo możliwa jest wyłącznie w ww. okresie.

Ocena kosztów możliwa jest w dłuższym okresie obejmującym pełen horyzont czasowy proponowanego programu lekowego – do 6 podań leku w okresie do 2 lat.



### 3.3.2. PORÓWNANIE Z POZOSTAŁYMI PREPARATAMI TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

[REDACTED]

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

[REDACTED]

Na tej podstawie oceniono, że najbardziej odpowiednią techniką analityczną będzie analiza kosztów-efektywności z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (zgodnie z protokołem badania klinicznego i projektem proponowanego programu lekowego; por. 2.5.) jako miarą efektów klinicznych.

Zarówno kalkulacja inkrementalnego kosztu uzyskania jednostki dodatkowego efektu klinicznego przy porównaniu z placebo, jak i kalkulacja bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności uwzględniała powyższy parametr oceny efektów klinicznych.

Zestawienie informacji na temat przyjętej techniki i punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Technika analityczna i punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej.**



\*\* na podstawie [43], a także: [42], [35] i [29];

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości z przedstawieniem wszystkich punktów końcowych analizy ekonomicznej (dane zaprezentowane w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania). Ze względu na obszerność danych w ramach niniejszego raportu (por. rozdział 4.2.) zaprezentowano tylko podstawowe wyniki i ich interpretację.

### 3.5. MODELOWANIE



W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące praktyki klinicznej przy ocenie wysokości dawkowania wnioskowanej technologii (wariant 3. dawkowania); warianty uwzględniające informacje z badań klinicznych rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości, ze względu na fakt, iż zarówno w fazie randomizacji jak i w fazie otwartej referencyjnego badania klinicznej nie było możliwe elastyczne dawkowanie ocenianego leku [48], [49].

W praktyce dawkowanie powinno opierać się na minimalnych efektywnych dawkach, co jak wskazują opublikowane informacje dotyczące pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A\* oraz opinie ekspertów klinicznych (szczegóły w rozdziale 12.1. i arkuszu „Eksperci” dołączonego modelu) wyraźnie odbiega od dawkowania w warunkach eksperymentalnych.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również minimalną (100 jednostek) i maksymalną (300 jednostek) dawkę analizowanego leku w praktyce klinicznej, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego.

### 3.5.2. PRZEŻYCIE NA TERAPII Z WYKORZYSTANIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

Zgodnie z dostarczonym przez Zamawiającego opisem proponowanego programu lekowego leczenie toksyną botulinową typu A obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat.

Dostępne są trzy źródła informujące o przeżyciu na terapii toksyną botulinową przez okres dłuższy niż dwa podania leku:

- wyniki fazy otwartej badania klinicznego dla wnioskowanej technologii (maksymalnie 5 podań produktu Xeomin®) [49],
- wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski w grudniu 2013 roku (ekspertów poproszono o wskazanie odsetka pacjentów, u których będzie w praktyce podawana kolejna dawka toksyny botulinowej typu A; por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. i arkuszu „Eksperci” dołączonego modelu) oraz
- wyniki badania BoTULUS umożliwiającego elastyczne dawkowanie produktu Dysport® (maksymalnie 4 podania leku) [64].

Dostępne informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.



The table content is completely redacted with black boxes.

\* np. Dysport® podawany w praktyce w średnich dawkach na poziomie 505 jednostek – 1,01 fiołki 500 jednostek [64] lub 796 jednostek [68], podczas gdy badania kliniczne wskazywały na skuteczność zazwyczaj dawki 1000 jednostek; średnia dawka Botox® w praktyce wynosi 139 [68], podczas gdy w badaniach oceniano efekty w dawkach z zakresu od 200 do 300 jednostek na podanie

\* Badanie [49] zakładało podanie maksymalnie 5 dawek – konserwatywnie uwzględniono taki sam odsetek pacjentów przyjmujących 6. dawkę jak 5. dawkę;

\*\* Badanie [64], [65] uwzględniało 4 podania – konserwatywnie założono taki sam odsetek jak dla 4. dawki.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono najbardziej wiarygodne informacje z dostępnych dla wnioskowanej technologii – wyniki badania [49]; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego (średnie wartości, ale również i skrajne – minimalne i maksymalne) oraz wyniki badania dla Dysport® [64].

Na uwagę zasługuje, że przeżycie na terapii określone w warunkach eksperymentalnych może nie odzwierciedlać danych z praktyki klinicznej. Niemniej jednak testowany zakres zmienności powinien uwzględniać rzeczywiste zależności, które będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu nie uwzględniono dodatkowo śmiertelności pacjentów pomiędzy podaniem kolejnych dawek toksyny botulinowej typu A, gdyż ten aspekt został uwzględniony w ramach odsetek pacjentów kontynuujących leczenie BTX-A przy kolejnych podaniach [49], [64].

W opracowaniu założono, że każdego roku obecności w programie pacjentowi podane zostanie do 3 dawek leku, co wiąże się z założeniem o identycznym okresie pomiędzy dawkami w horyzoncie dwóch lat.

Nie odnaleziono informacji pozwalających ocenić, jaki jest średni okres pomiędzy kolejnymi podaniami toksyny botulinowej typu A – zgodnie z opisem programu lekowego w 1. roku obecności pacjenta w programie możliwe będzie przeprowadzenie u niego maksymalnie 4 podań produktu leczniczego Xeomin®, ale przy uwzględnieniu minimalnych odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami ( $12 \pm 1$  tygodni). Na tej podstawie uwzględnienie 3-krotnego podania toksyny botulinowej typu A wydaje się być rozsądnym przybliżeniem zależności obserwowanych w praktyce.





[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]

\* szczegóły w rozdziale 12.1. i arkuszu „Eksperti” dołączonego modelu

Na uwagę zasługuje, że jeden z ekspertów zaprezentował dane dotyczące dawek równoważnych oparte na wskaźnikach farmakologicznych porównywanych preparatów, które świadczą że stosunek dawek Botox® i Dysport® wynosi 1:4,4 – 4,6, a stosunek dawek Botox® i Xeomin® wynosi 0,7:1.

Wszystkie zaprezentowane dane w mniejszym lub większym stopniu zbliżone są do cytowanych powyżej informacji.

Niemniej jednak przy braku bardziej wiarygodnych informacji, analizę podstawową przeprowadzono przy uwzględnieniu informacji na temat zależności dawek równoważących efekty przedstawionej w ocenie SMC wniosku dla Dysport® [71].

Pozostałe źródła informacji zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tym samym, w ramach analizy podstawowej kalkulacji dawek preparatów Botox® i Dysport® dokonano przy uwzględnieniu: dawki Xeomin® (216,7 jedn. – rozdział 3.5.1.) i zależności dawki Botox®, Dysport® i Xeomin® wynoszącej: 221 : 1000 : 317 [71].

Oszacowano dawkę Botox® na poziomie 156 jednostek na podanie i dawkę Dysport® – na poziomie 706 jednostek na podanie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że ze względu na brak bardziej wiarygodnych informacji na temat analizowanego aspektu, w ramach analizy podstawowej przedstawiono kalkulacje progowych zależności dawek uwzględnionych preparatów toksyny botulinowej zapewniających zrównanie kosztu z perspektywy płatnika publicznego.

#### **3.5.4. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI – PRZYSTOSOWANIE DO WARUNKÓW POLSKICH OPUBLIKOWANYCH MODELII EKONOMICZNYCH**

Mając na uwadze brak możliwości konwersji wyników badań klinicznych mierzonych w skalach specyficznych dla poddarowej spastyczności kończyny górnej (por. rozdział 3.6.2.) oraz wymagania stawiane analizom ekonomicznym [39] dla porównania wnioskowanej technologii z placebo przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności opierającą się na opublikowanych modelach ekonomicznych [50], [60], [64], [65], [70].

Zgodnie z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii medycznych przystosowano do warunków polskich zagraniczne modele poprzez uwzględnienie polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów [1].

Na uwagę zasługuje, że ww. strategia analityczna jest adekwatna wyłącznie w przypadku identyfikacji wiarygodnej analizy, którą można przystosować do warunków polskich [1].

Żadna ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych nie cechuje się wysoką wiarygodnością o czym informują sami autorzy jak i poczynione przez nich założenia uniemożliwiające w praktyce dokładne odzwierciedlenie przeprowadzonych obliczeń (np. korelacja DAS do EQ-5D) [50], [60], [64], [65], [70].

Niemniej jednak przy braku możliwości przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności przy dostępnych informacjach, uwzględnienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych jest jedynym rozwiązaniem pozwalającym spełnić wymagania stawiane analizom ekonomicznym w warunkach polskich [34].

Żadne z dostępnych analiz kosztów-użyteczności nie uwzględniało oceny stosowania produktu Xeomin<sup>®</sup>. W ramach niniejszego opracowania, zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego oraz poczynionymi założeniami dotyczącymi braku istotnych różnic w efektach klinicznych zastosowania

poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A do oceny ekonomicznej produktu Xeomin® uwzględniono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla Botox® lub Dysport® [50], [60], [64], [65], [70].

Przeprowadzono w sumie 5 wariantów analizy kosztów-użyteczności różniących się źródłem informacji oraz długością horyzontu czasowego.

Z każdego modelu ekonomicznego, w miarę możliwości wyekstrahowano wyniki dotyczące QALY (różnica pomiędzy grupami i wartości w grupach), oceniono koszty realizacji programu w horyzoncie opublikowanego badania ekonomicznego i przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Informacje na temat założeń i wyników otrzymanych w każdej z rozpatrywanych wariantów przedstawiono rozdziale 6.2. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje wykorzystane w ramach niniejszego opracowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [41] (por. rozdział 3.6.1.).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (odpowiedź na leczenie, działania niepożądane, zmiana wartości mierzonej w skali specyficznej dla analizowanego schorzenia) na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (rozdział 3.6.2.).

### 3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA

#### 3.6.1.1. PORÓWNANIE Z PLACEBO

Zestawienie podstawowych wyników oceny skuteczności klinicznej dla porównania wnioskowanej technologii z placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zestawienie wyników porównania skuteczności klinicznej zastosowania preparatu Xeomin® w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo [41].

Punkt końcowy		Grupa badana Xeomin®	Grupa kontrolna placebo	Względny parameter [95% CI]
<b>Redukcja napięcia mięśniowego o <math>\geq 1</math> punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – parametr dychotomiczny</b>				
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie nadgarstka (zginacze nadgarstka)</b>	<b>tydzień 2</b>	45/73 (61,6)	22/73 (30,1)	<b>RB = 2,05 [1,38; 3,03]</b>
	<b>tydzień 4</b>	50/73 (68,5)	27/73 (37,3)	<b>RB = 1,85 [1,32; 2,60]</b>
	<b>tydzień 8</b>	49/73 (67,1)	22/73 (30,1)	<b>RB = 2,23 [1,52; 3,27]</b>
	<b>tydzień 12</b>	31/73 (42,5)	18/73 (24,7)	<b>RB = 1,72 [1,06; 2,79]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	29/73 (39,7)	14/73 (19,2)	<b>RB = 2,07 [1,20; 3,59]</b>
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie pięści (zginacze palców)</b>	<b>tydzień 2</b>	50/73 (68,5)	22/75 (29,3)	<b>RB = 2,33 [1,59; 3,43]</b>
	<b>tydzień 4</b>	50/73 (68,5)	27/75 (36,0)	<b>RB = 1,90 [1,35; 2,67]</b>
	<b>tydzień 8</b>	44/73 (60,3)	27/75 (36,0)	<b>RB = 1,67 [1,17; 2,39]</b>
	<b>tydzień 12</b>	35/73 (47,9)	23/75 (30,7)	<b>RB = 1,56 [1,03; 2,37]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	28/73 (38,4)	17/75 (22,7)	<b>RB = 1,69 [1,02; 2,82]</b>
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie kciuka (zginacze kciuka)</b>	<b>tydzień 2</b>	16/26 (61,5)	6/31 (25,8)	<b>RB = 3,18 [1,46; 6,94]</b>
	<b>tydzień 4</b>	17/26 (65,4)	9/31 (35,5)	<b>RB = 2,25 [1,21; 4,18]</b>
	<b>tydzień 8</b>	14/26 (53,8)	12/31 (45,2)	<b>RB = 1,39 [0,79; 2,46]</b>
	<b>tydzień 12</b>	14/26 (53,8)	8/31 (32,3)	<b>RB = 2,09 [1,04; 4,18]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	11/26 (42,3)	8/31 (32,3)	<b>RB = 1,64 [0,78; 3,46]</b>
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie łokcia (zginacze łokcia)</b>	<b>tydzień 2</b>	32/54 (59,3)	15/55 (27,3)	<b>RB = 2,17 [1,34; 3,53]</b>
	<b>tydzień 4</b>	34/54 (63,0)	21/55 (38,2)	<b>RB = 1,65 [1,11; 2,44]</b>
	<b>tydzień 8</b>	27/54 (50,0)	22/55 (40,0)	<b>RB = 1,25 [0,82; 1,90]</b>
	<b>tydzień 12</b>	23/54 (42,6)	16/55 (29,1)	<b>RB = 1,46 [0,87; 2,45]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	21/54 (38,9)	14/55 (25,5)	<b>RB = 1,53 [0,87; 2,68]</b>
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za pronację przedramienia (nawracacze przedramienia)</b>	<b>tydzień 2</b>	16/35 (45,7)	10/38 (26,3)	<b>RB = 1,74 [0,91; 3,30]</b>
	<b>tydzień 4</b>	19/35 (54,3)	12/38 (31,6)	<b>RB = 1,72 [0,98; 3,00]</b>
	<b>tydzień 8</b>	18/35 (51,4)	11/38 (28,9)	<b>RB = 1,78 [0,98; 3,22]</b>
	<b>tydzień 12</b>	12/35 (34,3)	11/38 (28,9)	<b>RB = 1,18 [0,60; 2,33]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	10/35 (28,6)	10/38 (26,3)	<b>RB = 1,09 [0,51; 2,29]</b>

Punkt końcowy		Grupa badana Xeomin®	Grupa kontrolna placebo	Względny parameter [95% CI]
<b>Redukcja stopnia niesprawności pacjentów o <math>\geq 1</math> punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w założonym celu terapeutycznym – parametr dychotomiczny</b>				
Tydzień 2		29/73 (39,8)	9/75 (12,0)	RB = 3,31 [1,69; 6,50]
Tydzień 4		33/73 (45,2)	16/75 (21,3)	RB = 2,12 [1,28; 3,50]
Tydzień 8		33/73 (45,2)	16/75 (21,3)	RB = 2,12 [1,28; 3,50]
Tydzień 12		28/73 (38,4)	12/75 (16,0)	RB = 2,40 [1,32; 4,34]
Wizyta końcowa		22/73 (30,1)	15/75 (20,0)	RB = 1,51 [0,85; 2,67]
<b>Redukcja stopnia niesprawności o <math>\geq 1</math> punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w poszczególnych celach terapeutycznych – parametr dychotomiczny</b>				
Tydzień 2	higiena	20/73 (27,3)	8/75 (10,6)	RB = 2,57 [1,24; 5,42]
	ubieranie	20/73 (27,4)	5/75 (6,7)	RB = 4,11 [1,71; 10,17]
	pozycja kończyny	25/73 (34,2)	8/75 (10,7)	RB = 3,21 [1,60; 6,63]
	ból	16/73 (21,9)	5/75 (6,7)	RB = 3,29 [1,33; 8,32]
Tydzień 4	higiena	22/73 (30,1)	12/75 (16,0)	RB = 1,88 [1,03; 3,52]
	ubieranie	17/73 (23,2)	17/75 (22,7)	RB = 1,03 [0,57; 1,84]
	pozycja kończyny	32/73 (43,8)	11/75 (14,6)	RB = 2,99 [1,67; 5,49]
	ból	21/73 (28,8)	6/75 (8,0)	RB = 3,60 [1,60; 8,30]
Tydzień 8	higiena	24/73 (32,8)	13/75 (17,3)	RB = 1,90 [1,07; 3,44]
	ubieranie	20/73 (27,4)	15/75 (20,0)	RB = 1,37 [0,77; 2,46]
	pozycja kończyny	30/73 (41,1)	11/75 (14,6)	RB = 2,80 [1,56; 5,18]
	ból	17/73 (23,3)	8/75 (10,6)	RB = 2,18 [1,03; 4,70]
Tydzień 12	higiena	16/73 (22,0)	13/75 (17,3)	RB = 1,26 [0,66; 2,42]
	ubieranie	20/73 (27,4)	16/75 (21,3)	RB = 1,28 [0,73; 2,27]
	pozycja kończyny	22/73 (30,1)	12/75 (16,0)	RB = 1,88 [1,03; 3,52]
	ból	16/73 (21,9)	10/75 (13,3)	RB = 1,64 [0,81; 3,35]
Wizyta końcowa	higiena	13/73 (17,8)	11/75 (14,6)	RB = 1,21 [0,59; 2,50]
	ubieranie	16/73 (21,9)	18/75 (24,0)	RB = 0,91 [0,51; 1,64]
	pozycja kończyny	23/73 (31,5)	17/75 (22,7)	RB = 1,39 [0,82; 2,38]
	ból	16/73 (21,9)	9/75 (12,0)	RB = 1,83 [0,88; 3,83]
<b>Zmniejszenie stopnia obciążenia opiekunów względem wartości początkowej, oceniane w skali CBS – parametr dychotomiczny</b>				
Mycie dłoni spastycznej kończyny górnej	tydzień 4	18*/73 (24,6)	9*/75 (12,0)	RB = 2,05 [1,01; 4,24]
	tydzień 12	14*/73 (19,1)	5*/75 (6,6)	RB = 2,88 [1,14; 7,39]
	do 20 tygodnia	10*/73 (13,7)	4*/75 (5,3)	RB = 2,57 [0,90; 7,49]
Obcinanie paznokci spastycznej kończyny górnej	tydzień 4	17*/73 (23,3)	12*/75 (16,0)	RB = 1,46 [0,76; 2,81]
	tydzień 12	13*/73 (17,8)	15*/75 (20,0)	RB = 0,89 [0,46; 1,72]
	do 20 tygodnia	13*/73 (17,8)	13*/75 (17,3)	RB = 1,03 [0,52; 2,04]
Mycie dołu pachowego spastycznej kończyny górnej	tydzień 4	14*/73 (19,2)	8*/75 (10,7)	RB = 1,80 [0,82; 3,97]
	tydzień 12	13*/73 (17,8)	9*/75 (12,0)	RB = 1,48 [0,69; 3,21]
	do 20 tygodnia	13*/73 (17,8)	8*/75 (10,7)	RB = 1,67 [0,76; 3,73]
Wkładanie spastycznej kończyny górnej do rękawa	tydzień 4	20*/73 (27,4)	12*/75 (16,0)	RB = 1,71 [0,92; 3,24]
	tydzień 12	19*/73 (26,0)	16*/75 (21,3)	RB = 1,22 [0,69; 2,17]
	do 20 tygodnia	19*/73 (26,0)	14*/75 (18,6)	RB = 1,39 [0,77; 2,56]
Nakładanie szyny na spastyczną kończynę	tydzień 4	6/73 (8,2)	2*/75 (2,6)	RB = 3,08 [0,74; 13,09]
	tydzień 12	4*/73 (5,5)	3*/75 (4,0)	RB = 1,37 [0,35; 5,33]



Punkt końcowy		Grupa badana Xeomin®	Grupa kontrolna placebo	Względny parameter [95% CI]
<b>górną</b>	<b>do 20 tygodnia</b>	4*/73 (5,5)	3*/75 (4,0)	RB = 1,37 [0,35; 5,33]
<b>Całkowita ocena efektów terapii (według badaczy) – parametr dychotomiczny</b>				
	<b>Bardzo dobra</b>	11/73 (15,1)	2/75 (2,7)	<b>RB = 5,65 [1,47; 22,28]</b>
	<b>Dobra</b>	32/73 (43,8)	24/75 (32,0)	RB = 1,37 [0,91; 2,09]
	<b>Umiarkowana</b>	14/73 (19,2)	12/75 (16,0)	RB = 1,20 [0,60; 2,39]
	<b>Słaba</b>	15/73 (20,5)	35/75 (46,7)	<b>RR = 0,44 [0,26; 0,72]</b>
<b>Całkowita ocena efektów terapii (według pacjentów) – parametr dychotomiczny</b>				
	<b>Bardzo dobra</b>	7/73 (9,6*)	2/75 (2,7*)	RB = 3,60 [0,88; 14,93]
	<b>Dobra</b>	41/73 (56,2*)	21/75 (28,0*)	<b>RB = 2,01 [1,34; 3,07]</b>
	<b>Umiarkowana</b>	9/73 (12,3*)	17/75 (22,7*)	RB = 0,54 [0,26; 1,11]
	<b>Słaba</b>	15/73 (20,5*)	33/75 (44,0*)	<b>RR = 0,47 [0,28; 0,77]</b>
<b>Całkowita ocena efektów terapii (według opiekunów) – parametr dychotomiczny</b>				
	<b>Bardzo dobra</b>	8/73 (11,0*)	2/75 (2,7*)	<b>RB = 4,11 [1,03; 16,77]</b>
	<b>Dobra</b>	21/73 (28,8*)	17/75 (22,7*)	RB = 1,27 [0,74; 2,20]
	<b>Umiarkowana</b>	9/73 (12,3*)	10/75 (13,3*)	RB = 0,92 [0,41; 2,09]
	<b>Słaba</b>	8/73 (11,0*)	24/75 (32,0*)	<b>RR = 0,34 [0,17; 0,69]</b>
<b>Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – parametr ciągły</b>				
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie nadgarstka (zginacze nadgarstka)</b>	<b>tydzień 2</b>	-0,78±0,84 [-0,97; -0,59]; N=73	-0,33±0,57 [-0,46; -0,20]; N=73	<b>MD = -0,45 [-0,68; -0,22]</b>
	<b>tydzień 4</b>	-0,88±0,83 [-1,07; -0,69]; N=73	-0,39±0,70 [-0,55; -0,23]; N=72	<b>MD = -0,49 [-0,74; -0,24]</b>
	<b>tydzień 8</b>	-0,86±0,86 [-1,06; -0,66]; N=72	-0,32±0,70 [-0,48; -0,16]; N=72	<b>MD = -0,54 [-0,80; -0,28]</b>
	<b>tydzień 12</b>	-0,56±0,88 [-0,77; -0,36]; N=71	-0,20±0,68 [-0,36; -0,04]; N=71	<b>MD = -0,36 [-0,62; -0,10]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	-0,38±0,69 [-0,54; -0,22]; N=72	-0,10±0,59 [-0,24; 0,04]; N=71	<b>MD = -0,28 [-0,49; -0,07]</b>
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie pięści (zginacze palców)</b>	<b>tydzień 2</b>	-0,88±0,92 [-1,09; -0,67]; N=73	-0,28±0,63 [-0,42; -0,14]; N=75	<b>MD = -0,60 [-0,85; -0,35]</b>
	<b>tydzień 4</b>	-1,01±1,00 [-1,24; -0,78] N=73	-0,39±0,74 [-0,56; -0,22] N=74	<b>MD = -0,62 [-0,90; -0,34]</b>
	<b>tydzień 8</b>	-0,90±0,97 [-1,13; -0,68]; N=72	-0,35±0,71 [-0,51; -0,19]; N=74	<b>MD = -0,55 [-0,83; -0,27]</b>
	<b>tydzień 12</b>	-0,63±0,94 [-0,85; -0,42]; N=71	-0,27±0,68 [-0,43; -0,12]; N=73	<b>MD = -0,36 [-0,63; -0,09]</b>
	<b>do 20 tygodnia</b>	-0,35±0,71 [-0,51; -0,18]; N=72	-0,18±0,61 [-0,32; -0,04]; N=73	MD = -0,17 [-0,39; 0,05]
<b>Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie kciuka (zginacze kciuka)</b>	<b>tydzień 2</b>	-0,73±0,72 [-1,00; -0,46] N=26	-0,26±0,62 [-0,48; -0,04] N=31	<b>MD = -0,47 [-0,82; -0,12]</b>
	<b>tydzień 4</b>	-0,89±0,82 [-1,20; -0,57] N=26	-0,40±0,73 [-0,66; -0,14] N=30	<b>MD = -0,49 [-0,90; -0,08]</b>
	<b>tydzień 8</b>	-0,73±0,93 [-1,09; -0,38]; N=26	-0,47±0,82 [-0,77; -0,17]; N=29	MD = -0,26 [-0,73; 0,21]
	<b>tydzień 12</b>	-0,72±0,78 [-1,03; -0,41]; N=25	-0,24±1,05 [-0,63; -0,15]; N=28	MD = -0,48 [-0,97; 0,01]
	<b>do 20 tygodnia</b>	-0,48±0,76 [-0,78; -0,18]; N=25	-0,21±1,00 [-0,56; -0,16]; N=28	MD = -0,27 [-0,75; 0,21]

Punkt końcowy		Grupa badana Xeomin®	Grupa kontrolna placebo	Względny parameter [95% CI]
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie łokcia (zginacze łokcia)	tydzień 2	-0,69±0,69 [-0,87; -0,50]; N=54	-0,26±0,52 [-0,39; -0,12]; N=55	MD = -0,43 [-0,66; -0,20]
	tydzień 4	-0,72±0,68 [-0,90; -0,54]; N=54	-0,36±0,64 [-0,53; -0,20]; N=55	MD = -0,36 [-0,61; -0,11]
	tydzień 8	-0,66±0,82 [-0,88; -0,44]; N=53	-0,40±0,68 [-0,58; -0,22]; N=55	MD = -0,26 [-0,54; 0,02]
	tydzień 12	-0,52±0,72 [-0,71; -0,33]; N=54	-0,26±0,57 [-0,41; -0,11]; N=54	MD = -0,26 [-0,50; -0,02]
	do 20 tygodnia	-0,41±0,65 [-0,58; -0,23]; N=54	-0,20±0,57 [-0,36; 0,05]; N=54	MD = -0,21 [-0,44; 0,02]
Grupa mięśni odpowiadająca za pronację przedramienia (nawracacze przedramienia)	tydzień 2	-0,51±0,76 [-0,77; -0,26] N=35	-0,24±0,53 [-0,41; -0,07] N=38	MD = -0,27 [-0,57; 0,03]
	tydzień 4	-0,66±0,78 [-0,92; -0,40] N=35	-0,30±0,56 [-0,48; -0,12] N=37	MD = -0,36 [-0,67; -0,05]
	tydzień 8	-0,60±0,84 [-0,88; -0,32]; N=35	-0,27±0,55 [-0,45; -0,09]; N=37	MD = -0,33 [-0,66; -0,004]
	tydzień 12	-0,38±0,70 [-0,62; -0,15]; N=34	-0,17±0,71 [-0,40; 0,06]; N=36	MD = -0,21 [-0,54; 0,12]
	do 20 tygodnia	-0,27±0,67 [-0,49; -0,04]; N=34	-0,11±0,77 [-0,36; 0,14]; N=36	MD = -0,16 [-0,50; 0,18]

Wykazano, że wnioskowana technologia cechuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do placebo przy uwzględnieniu większości punktów końcowych badania klinicznego [48].

Pomiędzy grupami nie odnotowano istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania produktu Xeomin® i placebo [41].

### 3.6.1.2. PORÓWNANIE Z POZOSTAŁYMI PREPARATAMI TOKYSNY BOTULINOWEJ TYPU A

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzono porównanie pośrednie oceny efektywności (skuteczności i bezpieczeństwa) stosowania produktu Xeomin® i produktu Botox® (wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej). Porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® względem produktu leczniczego Dysport® w zakresie oceny skuteczności klinicznej w analizowanym wskazaniu, było niemożliwe do przeprowadzenia [41].

Tabela 8. Wyniki adjustowanego porównania pośredniego [41].

Punkt końcowy	Wynik porównania pośredniego [95% CI]
Xeomin® vs. Botox®	

Punkt końcowy		Wynik porównania pośredniego [95% CI]
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka – parametr ciągły	2 tygodnie	WMD = -0,03 [-0,41; 0,35]; p > 0,05
	4 tygodnie	WMD = 0,10 [-0,30; 0,51]; p > 0,05
	6-8 tygodni	WMD = 0,39 [-0,03; 0,80]; p > 0,05
	10-12 tygodni	WMD = 0,15 [-0,19; 0,50]; p > 0,05
	16-20 tygodni	WMD = -0,50 [-1,00; 0,00]; p > 0,05
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy palców – parametr ciągły	6-8 tygodni	<b>WMD = 0,47 [0,04; 0,90]; p &lt; 0,05</b>
	12 tygodni	WMD = 0,30 [-0,10; 0,70]; p > 0,05
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy kciuka	12 tygodni	WMD = 0,13 [-0,55; 0,81]; p > 0,05
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy łokcia – parametr ciągły	2 tygodnie	WMD = 0,07 [-0,33; 0,47]; p > 0,05
	4 tygodnie	WMD = 0,15 [-0,22; 0,51]; p > 0,05
	6-8 tygodni	WMD = -0,07 [-0,52; 0,37]; p > 0,05
	10-12 tygodni	WMD = 0,02 [-0,40; 0,44]; p > 0,05
	16-20 tygodni	<b>WMD = -0,40 [-0,75; -0,04]; p &lt; 0,05</b>
Redukcja napięcia mięśniowego o $\geq 1$ punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze nadgarstka	2 tygodnie	RB = 1,02 [0,48; 2,15]; p > 0,05
	4 tygodnie	RB = 0,53 [0,23; 1,21]; p > 0,05
	6-8 tygodni	RB = 0,98 [0,60; 1,61]; p > 0,05
	10-12 tygodni	RB = 0,69 [0,37; 1,28]; p > 0,05
	16-20 tygodni	<b>RB = 3,29 [1,08; 10,02]; p &lt; 0,05</b>
Redukcja napięcia mięśniowego o $\geq 1$ punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze palców	6-8 tygodni	<b>RB = 0,55 [0,31; 0,99]; p &lt; 0,05</b>
	12 tygodni	<b>RB = 0,30 [0,12; 0,74]; p &lt; 0,05</b>
Redukcja napięcia mięśniowego o $\geq 1$ punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze kciuka	6-8 tygodni	<b>RB = 0,41 [0,20; 0,83]; p &lt; 0,05</b>
	12 tygodni	RB = 0,37 [0,12; 1,09]; p > 0,05
Redukcja napięcia mięśniowego o $\geq 1$ punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze łokcia	2 tygodnie	RB = 0,59 [0,24; 1,44]; p > 0,05
	4 tygodnie	RB = 0,64 [0,31; 1,29]; p > 0,05
	6-8 tygodni	RB = 0,96 [0,52; 1,76]; p > 0,05
	10-12 tygodni	RB = 0,73 [0,32; 1,64]; p > 0,05
	16-20 tygodni	RB = 2,16 [0,92; 5,07]; p > 0,05
Redukcja stopnia niesprawności (poprawa) względem wartości początkowej, oceniana w skali DAS w założonym celu terapeutycznym	6-8 tygodni	RB = 0,93 [0,47; 1,82]; p > 0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – ogółem		RR = 1,00 [0,57; 1,77]; p > 0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – układowe zawroty głowy		RR = 0,09 [0,00; 4,15]; p > 0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – ból głowy		RR = 1,06 [0,06; 19,30]; p > 0,05
Działania niepożądane związane z leczeniem – ogółem		RR = 0,57 [0,07; 4,81]; p > 0,05
Poważne działania niepożądane – ogółem		RR = 2,16 [0,20; 23,34]; p > 0,05
<b>Xeomin® vs. Dysport®</b>		
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – ogółem		RR = 0,95 [0,55; 1,64]; p > 0,05

Punkt końcowy	Wynik porównania pośredniego [95% CI]
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – ból w miejscu podania	Peto OR = 0,27 [0,01; 7,07]; p > 0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – kontuzje/przypadkowe urazy	RR = 0,64 [0,04; 9,96]; p>0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – napady padaczkowe	Peto OR = 4,50 [0,18; 113, 57]; p>0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – układowe zawroty głowy	Peto OR = 0,44 [0,01; 14,65]; p > 0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – ogółem	RR = 0,68 [0,09; 5,42]; p > 0,05
<b>Poważne działania niepożądane</b>	RR = 2,86 [0,30; 27,45]; p > 0,05

W ramach porównania pośredniego wykazano brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami toksyny botulinowej w odniesieniu do większości punktów końcowych badań klinicznych. Wnioski dotyczące braku różnic w efektywności pomiędzy porównywanymi preparatami toksyny botulinowej typu A utrudnia brak możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności produktów Xeomin® i Dysport®.

### 3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (odpowieź na leczenie, działania niepożądane, zmiana wartości mierzonej w skali specyficznej dla analizowanego schorzenia) na jakość życia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* ([www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE ([kce.fgov.be](http://kce.fgov.be)), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie [www.ispor.org/htaroadmaps/](http://www.ispor.org/htaroadmaps/).

Dodatkowo przeszukano bibliografię włączonych badań w celu uzupełnienia przeglądu ww. baz danych i serwisów internetowych.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta poddawanego terapii porównywanymi technologiami (jeżeli możliwe z oceną wpływu działań niepożądanych na jakość życia) oraz jakości życia pacjenta, u którego w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły punkty końcowe badań klinicznych o najwyższej wiarygodności (odpowiedź na leczenie, zmiana wartości mierzonej w skali specyficznej dla analizowanego schorzenia).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat: jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (poddawanych terapii BTX-A i placebo) lub wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (w tym badań korelujących punkty końcowe badań klinicznych z wynikami użyteczności, czy pogrupowane wyniki zgodnie z modelowanymi zdarzeniami),
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W opracowaniu uwzględniono tylko te źródła informacji, które można uwzględnić w ramach analizy kosztów-użyteczności (źródła raportujące osobno wyniki użyteczności w grupach leczonych toksyną botulinową i placebo lub źródła raportujące wyniki umożliwiające korelację punktów końcowych badań klinicznych do wag użyteczności).

Na uwagę zasługuje, że zaprojektowany przegląd nie dotyczy oceny jakości życia pacjenta z poudarową spastycznością kończyny górnej gdyż taka informacja jest niewystarczająca do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności w ramach rozważanego problemu decyzyjnego.

Natomiast źródła raportujące jakość życia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w danym stopniu nasilenia (np. oceniając w skali Ashworth'a) zostałyby włączone do przeglądu.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu analitycznego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012*).

Dodatkowo uwzględniono również wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w zakresie oceny wpływu porównywanych technologii na jakość życia (potwierdzono brak raportowania wpływu wnioskowanej technologii na jakość życia mierzoną w skalach użyteczności w ramach badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 16.10.2013).

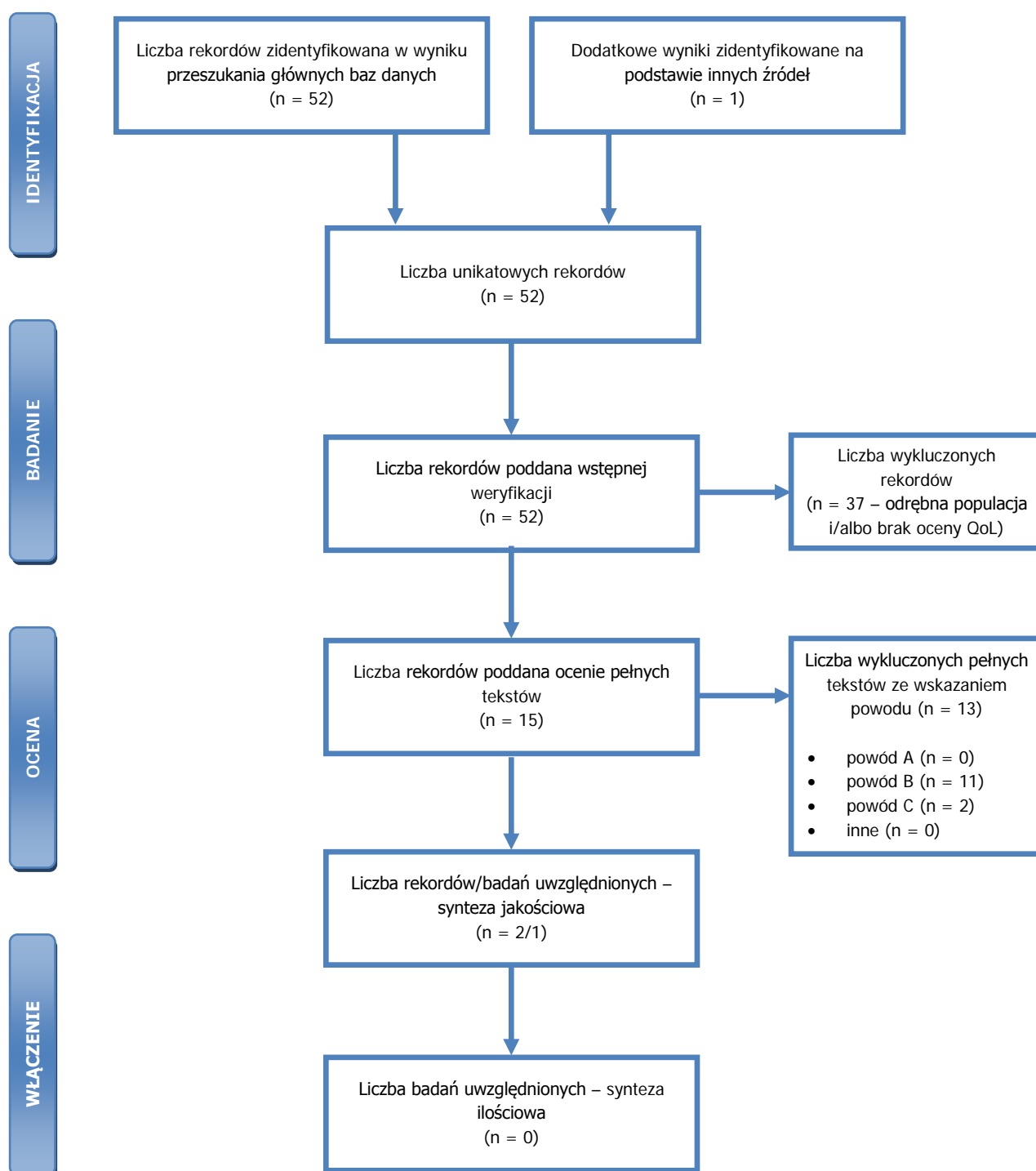
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	<b>Populacja</b> <i>stroke OR post-stroke</i>	204 369	255 640
#2	<b>Wskazanie</b> <i>spasticity OR spastlc OR spasticism</i>	20 813	24 256
#3	<b>Interwencja</b> <i>xeomin OR botullnum OR incobotulinumtoxinA OR dysport OR (abobotulinumtoxin) OR azzalure OR (abobotulinum) OR botox OR (onabotullnumtoxin A) OR (onabotullnum)</i>	16 251	22 617
#4	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted llife) OR (quality AND (lilfe OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utililty OR utilitles))</i>	263 870	504 485
#5	((#1 AND #3) OR #2) AND #4	628	1 562
#6	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hui OR (standard gamble) OR (llinear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR</i>	69 046	3 722

Kwerendy		Wynik	
	<i>euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>		
#7	#5 AND #6	47	5
Suma rekordów		47 + 5 = 52	
Liczba unikatowych rekordów:		47 + 4 = 51	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [26] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i> ) dla składowych wyrażen z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*		1 ([65])	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012)		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		47 + 4 + 1 + 0 = 52	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		47 + 4 + 1 + 0 = 52	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		10 + 4 <sup>^</sup> + 1 + 0 = 15	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	9 + 4 + 0 + 0 = 13	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania/ braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	7 + 4 + 0 + 0 = 11	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	2 + 0 + 0 + 0 = 2	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1 [64] + 0 + 1 [65] + 0 = 2	

\$ Also search as free text (ang.); \* Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń/pełnych tekstów;

^ wszystkie rekordy dotyczą abstraktów konferencyjnych – wstępnych informacji z badania MOBILITY (prospektywne, obserwacyjne badanie dotyczące Botox®: Stroke 2012 43:11 (e154); Stroke 2011 42:11 (e621); Value in Health 2011 14:3 (A149); Cerebrovascular Diseases 2011 31 SUPPL. 2 (194));

\*\* Tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 52 unikatowe rekordy z czego tylko 2% została zidentyfikowanych w ramach manualnego przeszukania zasobów innych niż



bazy PubMed i EMBASE. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 15 rekordów, z czego tylko 2 zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Do przeglądu włączono badanie BoTULUS [64], [65] (badanie raportujące wagi użyteczności osobno w grupach pacjentów stosujących toksynę botulinową typu A i placebo).

Nie odnaleziono żadnego źródła informacji umożliwiającego bezpośrednią konwersję punktów badania klinicznego [48] na wyniki użyteczności.

Z tego względu, w ramach części A badania kwestionariuszowego zapytano ekspertów o ich preferencje w zakresie oceny jakości życia pacjentów w różnym stopniu spastyczności oceniając w skali Ashworth'a. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wyniki części A badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) – ocena jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.**

AS	Ekspert 1*	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Średnia	Min.	Maks.
0	0,9	-		-	1	1,00	-	-
1	0,7	-	0,8	-	0,9	0,85	0,80	0,90
2	0,6	0,75	0,7	0,8	0,7	0,74	0,70	0,80
3	0,5	0,65	0,6	0,6	0,5	0,59	0,60	0,65
4	0,4	0,55	0,4	0,3	0,3	0,39	0,30	0,55

AS skala Ashworth'a

\* ekspert ds. rozliczeń z NFZ – jego opinia została pominięta przy średniej, niemniej jednak zestawiona z opinią ekspertów klinicznych (praktycznie brak różnicy pomiędzy wskazaniami osób mających kontakt z pacjentami z analizowanej populacji i ekspertem ds. rozliczeń z NFZ)

Każdy z ekspertów wskazał wpływ spastyczności na jakość życia, niemniej jednak wskazane wartości nie odzwierciedlają dostępnych informacji na temat wag użyteczności pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej (por. m.in. wyniki [64], [65]: 0,2 – 0,4).

Na tej podstawie ustalono brak możliwości przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności przy aktualnie dostępnych materiałach źródłowych – nie istnieje wiarygodna metoda konwersji wyników badania klinicznego [48] na wyniki użyteczności.

### 3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest ocena kosztów leczenia dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Xeomin® łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym w odniesieniu do stosowania pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A oraz placebo rozumianego jako najlepsze leczenie wspomagające (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) oraz perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej, wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego w przypadku możliwości jego estymacji) lub kategorie kosztu bezpośrednio związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) oraz dostępnej literatury (por. rozdziały: 2.5., 3.5., 3.6. i 6.2.).

Dane kosztowe zebrano w grudniu 2013 roku (z datą odcięcia 15 grudnia 2013 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem pięciu ekspertów (pięciu ekspertów klinicznych uczestniczących w części A badania oraz trzech ekspertów uczestniczących w części B badania kwestionariuszowego).

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. oraz w arkuszu „Eksperci” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych załącznikach do zarządzeń Prezesa NFZ [77], [78] (grudzień 2013; przedstawiono wyłącznie załączniki zawierające informacje wykorzystane w opracowaniu).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [29] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopad 2013 roku [39].

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „Parametry”, „Eksperci” i „Obliczenia AE”).

### **3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego leczenie toksyną botulinową typu A poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztu różniącego istotne z perspektywy płatnika publicznego i dotyczące pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku:

- finansowanie produktu leczniczego Xeomin<sup>®</sup> stosowanego w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń pobytowych i wizyt związanych z podawaniem toksyny botulinowej,
- finansowanie świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów stosujących toksynę botulinową.

Z perspektywy świadczeniobiorcy nie zidentyfikowano żadnych kategorii kosztu różniącego porównywane schematy terapeutyczne (por. rozdział 3.7.3.).

W ramach analizy uwzględniono dwa warianty obliczania kosztów leków. Pierwszy z nich uwzględnia marżę hurtową obowiązującą w 2013 r. na poziomie 6%, natomiast drugi marżę hurtową obowiązującą od 2014 r. – 5% [29]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono ceny leków



wykonaniem programu), który wyniósł 104 PLN; 2 pkt [77] x 52 PLN/pkt (uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju) [27].

[REDACTED]

[REDACTED]

Konserwatywnie uwzględniono roczne rozliczanie ryczału za diagnostykę (u każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie lub kontynuującego leczenie rozpoczęte w roku poprzednim na początku kolejnego roku uwzględniono pełny koszt świadczeń diagnostycznych).

### 3.7.3. POZOSTAŁE KATEGORIE KOSZTU

Nie uwzględniono kosztów ponoszonych bezpośrednio po udarze (hospitalizacja) oraz kosztów rehabilitacji poudarowej, gdyż dostępne dane nie wskazują na różnice we wspomnianych kategoriach kosztów pomiędzy porównywanymi interwencjami, a nie istnieją wiarygodne informacje pozwalające estymować wysokość średnich wartości tych kategorii kosztu – ich uwzględnienie nie wpłynęłoby na różnicę w kosztach, a potencjalnie obniżyłoby wiarygodność przeprowadzonej analizy ze względu na brak w pełni wiarygodnych informacji na temat wysokości tych kosztów.

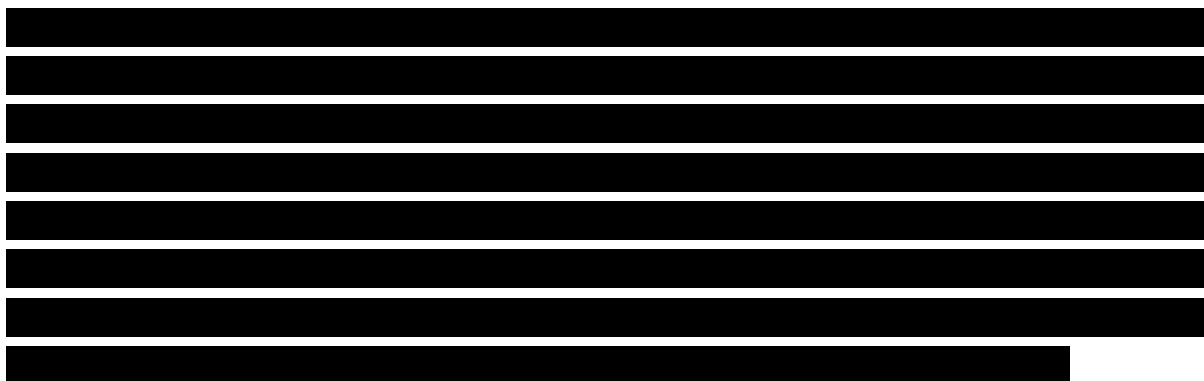
W opracowaniu ze względu na brak innych danych, w tym brak informacji pozwalających skorelować wyniki badań klinicznych z prawdopodobieństwem wystąpienia symptomów choroby pominięto inne kategorie kosztu niż bezpośrednio związane z realizacją programu lekowego dla wnioskowanej technologii.

W analizie wpływu na budżet przeprowadzonej przez Orlewską E. założono, że realizacja programu lekowego dla toksyny botulinowej typu A w poudarowej spastyczności kończyny górnej dodatkowo będzie związana ze wzrostem wykonawstwa świadczeń rehabilitacyjnych [51] – założono, że w związku z wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu toksyny

botulinowej typu A w odniesieniu do placebo zwiększony zostanie stopień wykonawstwa świadczeń rehabilitacyjnych (zwiększy się koszt rehabilitacji).

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono ww. aspektu z uwagi na brak informacji potwierdzających tę zależność – nie odnaleziono wiarygodnych informacji sugerujących obecność korelacji punktów końcowych badania klinicznego z zużyciem zasobów medycznych. Wprawdzie wyniki badania [64], [65] wskazują na możliwość krótszego skumulowanego przebywania w szpitalu po zastosowaniu toksyny botulinowej typu A, niemniej jednak sami autorzy badania informują, że obserwowane różnice w długości hospitalizacji nie były związane z zastosowanym leczeniem toksyną botulinową typu A.

W odniesieniu do pozostałych kategorii koszt różnice pomiędzy różnicami pomiędzy grupami nie były istotne [64], [65].



Na uwagę zasługuje, że potencjalne niewielkie różnice w wysokości innych niż uwzględniono w opracowaniu kategorii kosztów nie wpłyną na wnioskowanie nawet jeżeli będą obserwowane w praktyce, co na podstawie dostępnych danych jest mało prawdopodobne – wyniki odnalezionych badań ekonomicznych wyraźnie świadczą, że kluczową kategorią kosztu wpływającego na wnioskowanie z analiz ekonomicznych jest koszt stosowania toksyny botulinowej typu A (por. rozdział 6.2).

### **3.8. DYSKONTOWANIE**

Mając na uwadze brak możliwości precyzyjnej oceny momentu zastosowania kolejnych dawek preparatu toksyny botulinowej typu A podawanej zgodnie z opisem programu (brak danych dotyczących przeżycia na terapii pochodzących ze źródła o zbliżonym protokole do proponowanego programu lekowego; por. rozdział 3.5.2.) w opracowaniu pominięto dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych.

Dostępne informacje (por. m.in. zidentyfikowane analizy ekonomiczne, za wyjątkiem [64], [65], gdzie nawet brak kosztu BTX-A nie wpływał na wnioskowanie – rozdział 6.2.) świadczą, że kluczowymi parametrami oceny zasadności ekonomicznej stosowania toksyny botulinowej w poudarowej spastyczności kończyny górnej są parametry związane z kosztem preparatów toksyny botulinowej. Na tej podstawie pominięcie dyskontowania kosztu należy traktować jako konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

Pominięcie dyskontowania w analizowanym horyzoncie czasowym (maksymalnie do dwóch lata; por. rozdział 3.3.) pozwoli uniknąć potencjalnej zmiany wnioskowania wynikającej ze zmiany wysokości stopy dyskontowej.

W ramach dodatkowego wariantu opracowania (analizie kosztów-użyteczności polegającej na adaptacji opublikowanych modeli ekonomicznych) uwzględniono dyskontowanie efektów (QALY) na poziomie 3,5%, ale wyłącznie w przypadku wariantów 4. i 5. (warianty oparte na modelach [60], [70] uwzględniające odpowiednio 2 i 5 letni horyzont czasowy).

### **3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku dostępnych danych dotyczących zarówno zakresu





### 3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 13. Parametry modelowania.



\* Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o co najmniej 1 punkt w skali Ashworth'a - zginacz nadgarstka

Szczegółowe informacje na temat źródeł wartości ww. parametrów i ich ograniczenia przedstawiono w rozdziałach 3.5., 3.6., 3.7.; dokładne informacje na temat metod obliczeń wartości uwzględnionych parametrów znajdują się z arkuszach: „Parametry”, „Eksperti” i „Obliczenia AE” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

#### 4.1.1. PORÓWNANIE Z PLACEBO

##### 4.1.1.1. ZESTAWIENIE KONSEKWENCJI

Zestawienie konsekwencji zastosowania preparatu Xeomin® łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej w odniesieniu do placebo w horyzoncie 4 tygodni od podania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.1.1. i przeglądzie systematycznym medycznych baz danych [41].

Tabela 14. Zestawienie konsekwencji.



\* z uwagi na przyjęte założenie i wyniki analizy klinicznej [41] wskazane konsekwencje dotyczą również preparatów Dysport® i Botox®;

\*\* pierwszorzędowy punkt końcowy badania [48].

Ustalono, że zastosowanie preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) wiąże się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanym jako zmiana napięcia mięśniowego o co najmniej 1 punkt w skali Ashworth'a w odniesieniu do placebo.

Bezwzględny wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu ocenianego produktu został ustalony na poziomie 31,2% w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania klinicznego [48] ( $p < 0,001$ ).

#### 4.1.1.2. ZESTAWIENIE KOSZTÓW

Wyniki analizy kosztów stosowania produktu Xeomin® i placebo (łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym uwzględniającym również rehabilitację) w horyzoncie maksymalnego okresu realizacji programu lekowego u pacjenta (do 6 podań leku w okresie do dwóch lat) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie kosztów stosowania produktu Xeomin® i placebo.



\* jako koszt różniący uwzględniono koszt wizyt i diagnostyki, które zgodnie z projektem badania klinicznego przeprowadzane były w takim samym zakresie w obydwu grupach [48].


#### 4.1.1.3. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania stosowania produktu Xeomin® w ramach proponowanego programu lekowego w odniesieniu do placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy kosztów-efektywności – horyzont 4 tygodni od podania leku.



[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (wariantu o niższej wiarygodności w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego), wraz z ceną zbytu netto produktu Xeomin®, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] zostały przedstawione w osobnym rozdziale (4.3.).

#### 4.1.2. PORÓWNANIE Z POZOSTAŁYMI PREPARATAMI TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

##### 4.1.2.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A w horyzoncie ustalonym na poziomie maksymalnego okresu trwania proponowanego programu lekowego (do 6 podań leku w okresie do dwóch lat) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A.



[Redacted text block]

#### 4.1.2.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Porównanie bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A w horyzoncie 4 tygodni od podania pierwszej dawki leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A.



Wnioski z porównania bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A są tożsame z wnioskami z przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.

[REDACTED]

Wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu wiąże się z niższym współczynnikiem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego niż zastosowanie produktu Dysport®, ale wyższym w odniesieniu do zastosowania produktu Botox®.

#### 4.1.2.3. OCENA PROGOWEJ ZALEŻNOŚCI DAWEK ZRÓWNUJĄCYCH KOSZTY STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH PREPARATÓW

Mając na uwadze ograniczenia związane z estymacją dawek równoważnych uwzględnionych preparatów toksyny botulinowej typu A (por. rozdział 3.5.3.) w tabeli poniżej przedstawiono ilorazy dawek poszczególnych preparatów zapewniające zrównanie kosztu z perspektywy płatnika publicznego przy założeniu takiej samej skuteczności (por. rozdział 2.5. i rozdział 3.6.1.).

Tabela 19. Iloraz dawek zapewniający zrównanie kosztu stosowania uwzględnionych preparatów toksyny botulinowej typu A.

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

[REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego wynosi 0,386667

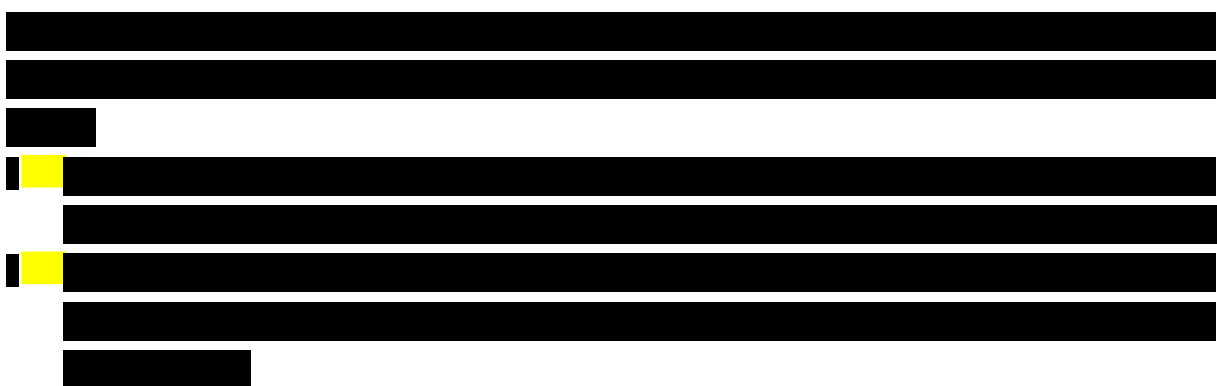
[REDACTED]

[REDACTED]

## 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wszystkie wyniki analizy wrażliwości omówione w niniejszym rozdziale zostały zaprezentowane w arkuszu „DSA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania. Z uwagi na obszerność danych nie prezentowano wszystkich punktów końcowych analizy wrażliwości – przedstawiono i omówiono wyłącznie kluczowe wyniki.

### 4.2.1. PORÓWNANIE Z PLACEBO



Najwyższy wpływ zaobserwowano w przypadku zmiany wysokości dawki preparatu Xeomin<sup>®</sup>. Przedstawione powyżej maksymalne zakresy zmienności odpowiadają skrajnym zakresom dawki Xeomin<sup>®</sup>: od 100 jednostek na podanie (scenariusz 22.) do 400 jednostek na podanie (scenariusz 6. analizy wrażliwości).

Mając na uwadze testowanie w ramach analizy wrażliwości skrajnych wartości dawek całkowitych ocenianego produktu należy uznać, iż wyniki analizy podstawowej cechują się zadowalającą stabilnością.

### 4.2.2. PORÓWNANIE Z POZOSTAŁYMI PREPARATAMI TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 4.3. WARIANT DODATKOWY – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Wyniki wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeomin® łącznie ze standardową terapią w poudarowej spastyczności kończyny górnej w odniesieniu do standardowej terapii (placebo) zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – wariant dodatkowy uwzględniający adaptację opublikowanych modeli do warunków polskich.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

### 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należy zakwalifikować brak możliwości wiarygodnego przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności, co jest związane przede wszystkim z brakiem danych umożliwiających konwersję wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności.

[Redacted text block with yellow highlights]

## 6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

### 6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

### 6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* ([www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)), GBL, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], Web of Knowledge, DIMDI (niem. *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information*), portale internetowe agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: Agencja Oceny Technologii Medycznych ([aotm.gov.pl](http://aotm.gov.pl)), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE ([kce.fgov.be](http://kce.fgov.be)), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie [www.ispor.org/htaroadmaps/](http://www.ispor.org/htaroadmaps/).

Kryteria włączenia:

---

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA, itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (uwzględniono analizy porównujące BTX-A z szeroko rozumianym placebo lub analizy porównujące poszczególne preparaty BTX-A),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

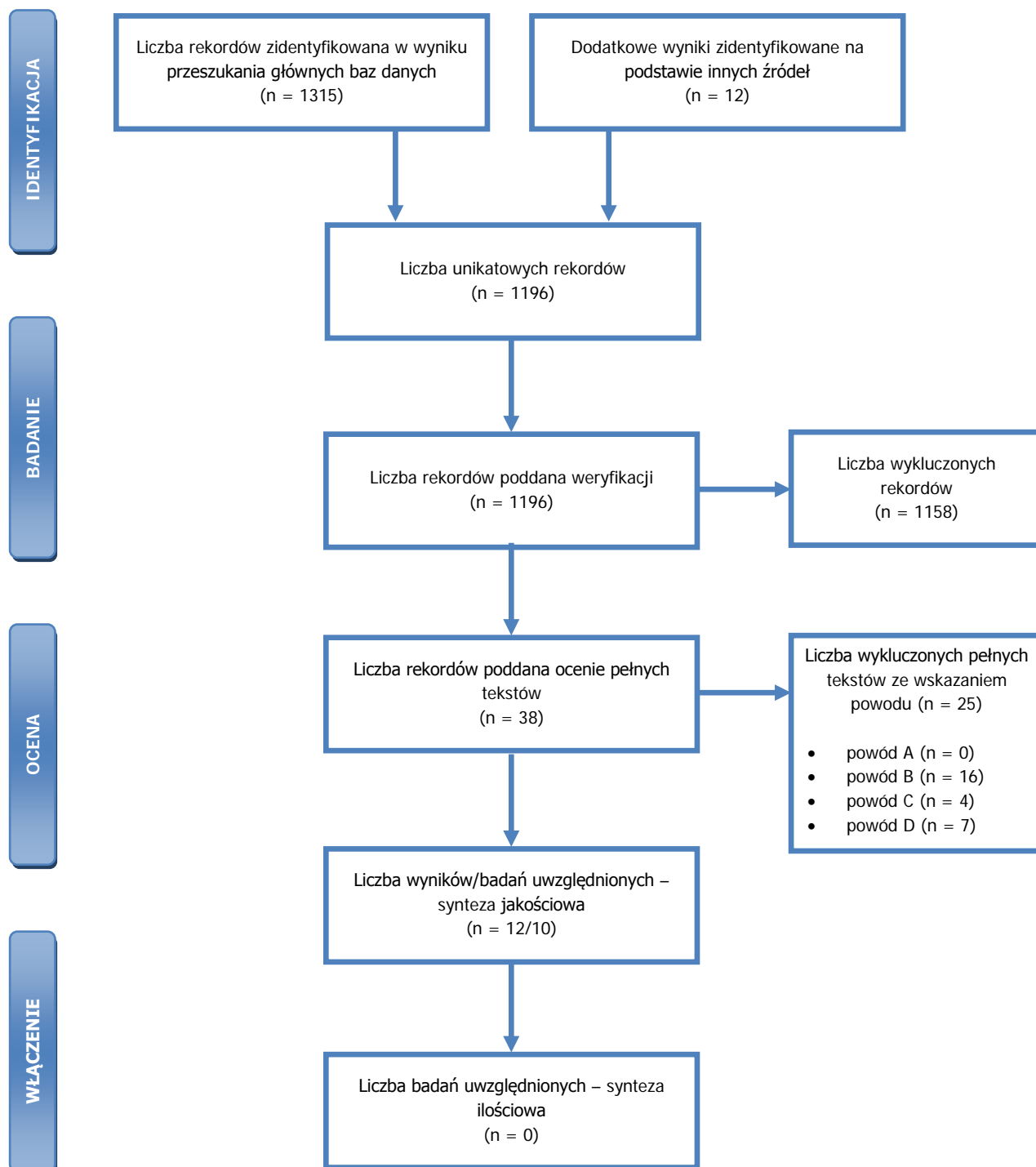
Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- abstrakty konferencyjne / doniesienia plakatowe (brak możliwości wiarygodnej oceny metodologii przeprowadzonych badań ekonomicznych na podstawie niepełnych form publikacji – nie wykluczano na tej podstawie ocen analiz ekonomicznych przygotowanych przez agencje HTA – ich wiarygodność wydaje się wyższa od abstraktów konferencyjnych publikowanych bez restrykcji i oceny),
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne nie zawierające wnioskowanej interwencji (odrzucono badania ekonomiczne nie uwzględniające stosowania toksyny botulinowej w analizowanym wskazaniu),
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej (brak przedstawienia przynajmniej kosztu terapii czy dziennego kosztu terapii, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności – odrzucono także doniesienia nie przedstawiające precyzyjnej wartości ww. punktów, tylko np. szerokie przedziały).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 16.12.2013).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	<b>Interwencja</b> <i>Xeomin OR (botulinum toxin type A) OR (botulinum A toxin) OR (botulinum neurotoxin A) OR (botulinum neurotoxin type A) OR (botulin A) OR (botulinum A exotoxin) OR BTXA OR (clostridium botulinum endotoxin) OR (clostridium botulinum neurotoxin A) OR (clostridium botulinum toxin type A) OR Oculinum OR BoNT-A OR (BoNT serotype A) OR IncobotulinumtoxinA OR (NT 201) OR (NT-201) OR NT201 OR Dysport OR (abobotulinumtoxin A) OR azzalure OR (abobotulinum toxin A) OR Botox OR (onabotulinumtoxin A) OR (onabotulinum toxin A) OR vistabel</i>	82	13 110	21 788
#2	<b>Punktykońcowe / typbadania</b> <i>(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)</i>	31 795	313 519	475 341
#3	#1 AND #2	40	184	1 091
Suma rekordów		40 + 184 + 1091 = 1 315		
Liczba unikatowych rekordów:		40 + (184 – 18) + (1 091 – 113) = 1 184		
Dodatkowe źródła informacji*:		SMC: 4 + PBAC: 4 + AWA: 2 + google.pl: 2 = 12		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		40 + (184 – 18) + (1 091 – 113) + 12 = 1 196		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia/pełne teksty w przypadku braku streszczenia:		Wszystkie powyżej, liczba rekordów = 1 196		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		6 + 7 + 13 + (SMC: 4 + PBAC: 4 + AWA: 2 + google.pl: 2) = 38		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	3 + 3 + 12 + (1 + 4 + 1 + 2) = 26		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego	2 + 2 + 8 + 1 + 2 + 0 + 1 = 16		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
	<b>dodatkowych informacji (powód B):</b>			
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>	1 + 1 + 0 + 0 + 2 + 0 + 0 = 4		
	• <b>abstrakt konferencyjny/plakat – brak pełnego tekstu (powód D):</b>	0 + 0 + 5 + 0 + 0 + 1 + 1 = 7		
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu – szczegółowo opisane z uwzględnieniem metod i wyników:</b>	12 (10 badań)		

\$ z opcją: *Also search as free text (ang.)*; \* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk) (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD); \*\* niektóre rekordy wykluczono z kilku powodów.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1181 unikatowych rekordów, z czego 11 zostało zidentyfikowane w ramach manualnego przeszukania zasobów innych niż bazy MEDLINE, EMBASE i CRD. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 38 rekordów (w tym 7 abstraktów konferencyjnych, które ostatecznie zostały wykluczone z powodu braku szczegółowych informacji dotyczących metod i wyników lub zawartości wstępnych wyników badań ekonomicznych dostępnych w postaci pełnych tekstów [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59] oraz jedną analizę ekonomiczną dla preparatu Dysport® [72], która została wyłączona ze względu na brak raportowania metod i wyników dla opinii publicznej). Na podstawie oceny pełnych tekstów wykluczono w sumie 26 rekordów (68% ocenianych).

W związku z powyższym do niniejszego przeglądu zostało włączonych 12 rekordów opisujących 10 badań ekonomicznych (rekordy [66] i [67] dotyczą tego samego badania, lecz zawierają uzupełniające się dane, podobnie rekordy [64] i [65]).

Wyniki i metody włączonych badań ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 22. Wyniki przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych.

Autor, rok	Typ publikacji / Konflikt interesów	Metody*	Koszt jednostkowy leków **	Wyniki**	Wnioski z badania
Doan 2012 [60]	Pełny tekst Autorzy zatrudnieni są w firmie konsultingowej, która otrzymała grant na przeprowadzenia badania od firmy Allergan; 1 z autorów konsultantem firmy Allergan; 2 pracowników Allergan	1) Pacjenci z spastycznością ręki i nadgarstka po udarze 2) Na podstawie dwóch badań przeprowadzonych w USA. 1. Randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie onabotulinumtoxinA vs. placebo przeprowadzone na 126 pacjentach z ULPSS [73]; 2. Przedłużenie randomizowanego badania klinicznego z włączeniem pacjentów po 42 tygodniach [74] uwzględniono różnice w efektach pomiędzy interwencjami 3) onabotulinumtoxinA (Botox®) + terapia standardowa vs terapia standardowa. 4) analiza kosztów-efektywności z kalkulacją ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość 5) Płatnika publicznego (scenariusze 1. i 2.) lub społeczna (scenariusz 3.); scenariusz 1. uwzględnia dodatkowe wizyty związane z podaniem BTX-A; scenariusz 2. – je pomija 6) horyzont czasowy 5 lat. Roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 3,5%. 7) uzyskane z badań klinicznych prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami 'Moderate', 'Severe', 'Mild', 'None' zdefiniowanymi na podstawie zmian skali niepełnosprawności ( <i>Disability Assessment Scale</i> DAS; brak możliwości odwzorowywania ekstrakcji prawdopodobieństw z badania). Przepisanie ww. stanom wag użyteczności EQ-5D określonych na podstawie odrębnego badania obserwacyjnego. Jednakowa śmiertelność została przypisana do obu grup (na poziomie populacji generalnej Szkocji) 8) £30 000 (148 391,74 PLN)	Koszt fiolek:  200 U: £276,40 (1 367,18 PLN) - >£1,382/U (6,84 PLN)  100 U: £138,20 (683,59 PLN) - >£1,382/U (6,84 PLN)  50 U: £77,50 (383,35 PLN) ->£1,55/U (7,67 PLN)  Koszt toksyny botulinowej typu A obliczono, jako koszt optymalnej liczby pełnych opakowań podawanych pacjentom zgodnie z zalecanym dawkowaniem;  Średnia dawka = 221,3 jednostek na podanie	<u>Scenariusz 1.</u> ICUR = £10 271 (50 804,39 PLN) Inkrementalny koszt = £1 099 (5 436,08 PLN) Inkrementalny QALY = 0,107  <u>Scenariusz 2.</u> ICUR = £27 134 (134 215,38 PLN) Inkrementalny koszt = £2 903 (14 359,37 PLN) Inkrementalny QALY = 0,107  <u>Scenariusz 3.</u> Mniejszy koszt i większa efektywność – BTX-A dominuje (ICUR<0) Inkrementalny koszt = -£1 899 (9 393,20 PLN) Inkrementalny QALY = 0,107	Przy progu £30 000 (148 391,74 PLN) terapia jest opłacalna niezależnie od założeń; Botox® dominuje z perspektywy społecznej.  Na uwagę zasługuje, brak możliwości odwzorowywania ekstrakcji prawdopodobieństw z badań klinicznych i tym samym brak możliwości odzwierciedlenia obliczeń czy nawet przeprowadzenia obliczeń dla analogicznego problemu decyzyjnego
Roze 2012 [61]	Pełny tekst	1) Pacjenci ze spastycznością kończyn górnych	Dane kosztowe	Średnia oszczędność wynikająca z	W 18 z 19 krajów terapia

Autor, rok	Typ publikacji / Konflikt interesów	Metody*	Koszt jednostkowy leków **	Wyniki**	Wnioski z badania
	badanie sponsorowane przez firmę Ipsen Pharma	(72% pacjentów dotyczy udarów) 2) nie uwzględniono różnic w efektywności. Uwzględniono różnice w dawkowaniu; na podstawie zaleceń w danym kraju i przyjętych założeń porównano dawki 300 i 1000 jednostek odpowiednio Botox® i Dysport® 3) Botox® vs. Dysport® 4) analiza minimalizacji kosztów; porównanie kosztów leków w 19 krajach 5) koszty z 2011 roku 6) 1 podanie leków, brak dyskontowania 7) nie uwzględniono różnic w efektach 8) nie dotyczy	zmienne pomiędzy krajami;  <u>Dane dla Polski</u> Dysport® 500 U: €165(691,52 PLN) Botox®100 U: €165 (691,52 PLN)  Średnie dawki: 300 Botox® i 1000 Dysport®	zastąpienia preparatu BOTOX® preparatem Dysport® dla wszystkich krajów: €134 (561,60 PLN) na pacjenta na 1 podanie.  20% redukcja kosztu w przypadku Polski	preparatem Dysport® jest tańsza niż preparatem Botox® (wyjątek Estonia)  Należy zwrócić uwagę, że uwzględniono maksymalne dawki u wszystkich pacjentów w miejsce średniej dawki - nie są dostępne źródła informacji świadczące, że obydwa produkty są stosowane w ww. dawkach (dane z praktyki klinicznej, zarówno opublikowane jak i nieopublikowane świadczą o niższych dawkach obydwu leków – por. rozdział 3.5.)
Ward 2005 [62]	Pełny tekst Badanie finansowane przez Allergan Ltd.	1) Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze 2) panel delfijski – estymacji efektów dokonano w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego wypełnione przez 14 ekspertów klinicznych i jednego fizjoterapeutę. 3) standardowa terapia lekami doustnymi vs. standardowa terapia lekami doustnymi oraz toksyną botulinową typu A – Botox® w przypadku niepowodzenia terapii lekami doustnymi (II rzut) lub terapia toksyną botulinową typu A – Botox® (I rzut) 4) analiza kosztów-efektywności z następującymi punktami końcowymi jako miarą efektów: prawdopodobieństwo poprawy funkcjonalnej, prawdopodobieństwo sukcesu terapii po 3 miesiącach, odsetek miesięcy w skutecznym wyleczeniu; nie przeprowadzono analizy inkrementalnej (z kalkulacją ICER); porównano wartości CER 5) płatnik publiczny – NHS, koszty z 2002 roku	Koszt jednej fiołki: £128,93 (637,74 PLN)  (zużycie liczone w fiołkach)  Nie podano średniego dawkowania – <i>data on file</i>	<u>Miesiąc w skutecznym wyleczeniu:</u>  <u>Bezwzględny koszt uzyskania miesiąca z osiągnięciem celu terapii:</u> BTX-A: £942 (4 659,50 PLN) BTX-A (II rzut) + standardowa terapia: £1 387 (6 860,64 PLN) Standardowa terapia: £1 697 (8 394,03 PLN)  <u>Efekty (osiągnięcie celu terapeutycznego):</u> BTX-A: 73% (zakres: 55% - 85%; 95% CI: 68% - 78%) BTX-A (II rzut) + standardowa terapia: 68% (zakres: 40% - 85%; 95% CI: 60% - 76%) Standardowa terapia: 35% (zakres: 10% - 80%; 95% CI: 24% - 46%)  <u>Całkowity roczny koszt w ujęciu</u>	Zastosowanie BTX-A w pierwszym rzucie wiąże się z najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności;  Stosowanie BTX-A w I rzucie dominuje nad jej zastosowaniem w II rzucie (interpretacja autora przeglądu)

Autor, rok	Typ publikacji / Konflikt interesów	Metody*	Koszt jednostkowy leków **	Wyniki**	Wnioski z badania
		6) horyzont 1 rok, brak dyskontowania 7) wszystkie dane dotyczące efektów uzyskano od ekspertów w ramach panelu delfijskiego. 8) nie dotyczy – porównano bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności		<u>populacyjnym:</u> BTX-A: £16,027,186 (79 276 733,46 PLN) BTX-A (II rzut) + standardowa terapia: £21,068,469 (104 212 891,86 PLN) Standardowa terapia: £13,595,175 (67 247 055,40 PLN)	
Radensky 2001 [63]	Pełny tekst  Brak wzmianek o konflikcie interesów i sponsorze badania. Jeden z autorów pracownikiem Elon Pharmaceuticals	1) Pacjenci ze spastyczności kończy górnej po udarze / 2) na podstawie opinii 60 ekspertów klinicznych – nie uwzględniono bezpośrednio efektów, a wyłącznie konsekwencje kosztowe z nich wynikające 3) BTX-A (Botox®) vs. terapia standardowa (oraz inne schematy) 4) zestawienie kosztów-konsekwencji z analizą inkrementalną; zaprezentowano wypadkowy koszt na interwencję. Ocena konsekwencji polegała na poddaniu hipotetycznego pacjenta 6 wizytom, po każdej wizycie definiowano sukces lub porażkę leczenia, co razem daje 32 możliwe scenariusze terapii. Punktem końcowym był średni ważony koszt terapii przy uwzględnieniu danych od 1 eksperta; podano medianę z odpowiedzi wszystkich ekspertów; 5) płatnik publiczny, koszty z 1999 roku (korekta wynikająca z inflacji) 6) okres 6 wizyt; brak dyskontowania 7) prawdopodobieństwo sukcesu leczenia po wizycie określane jest przez eksperta 8) nie dotyczy – zestawiono koszty	nie podano kosztu jednostkowego BTX-A; nie podano średniej dawki BTX-A	<u>Mediana kosztu całkowitego:</u> BTX-A: \$3 374 (10 366,45 PLN) Terapia standardowa: \$5 093 (15 648,00 PLN)  Różnica: - \$1 719 (-5 281,55 PLN)	Terapia przy użyciu BTX-A (Botox®) jest tańsza od terapii bez jego stosowania.
(BoTULS) Shaw 2010 [64] Shackley 2012 [65]	Pełny tekst  Ipsen Ltd. Dostarczył preparat Dysport® bez pobierania opłat oraz finansował spotkania. Planowanie,	1) Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej w okresie co najmniej 1 miesiąca od wystąpienia udaru 2) pierwotne źródło danych – badanie randomizowane, mające na celu określenie kosztów oraz efektów – 333 pacjentów 3) BTX-A (Dysport®) + terapia 14.-dniowa vs.	Dysport®500 U: £153,21 (757,84 PLN) -> £0,30642/U (1,52 PLN)  Średnia dawka: 1,01 fiołki 500 jedn.	<u>Koszty na pacjenta:</u> BTX-A: £2170 (10 733,67 PLN) Terapia standardowa: £1796 (8 883,72 PLN) Różnica: £374 (1 849,95 PLN)  <u>Efekty (QALY):</u>	Terapia przy użyciu BTX-A nie jest kosztowo efektywna, nawet jeżeli uwzględniony zostanie koszt leku na poziomie 0 (2-3 krotne przekroczenie progu w tych warunkach)

Autor, rok	Typ publikacji / Konflikt interesów	Metody*	Koszt jednostkowy leków **	Wyniki**	Wnioski z badania
	<p>przeprowadzenie i raportowanie badania odbywało się bez udziału firmy Ipsen Ltd. 2 autorów – grant od firmy Ipsel Ltd.</p>	<p>terapia 4) analiza kosztów-użyteczności 5) płatnik publiczny, koszty z 2007 roku 6) horyzont 3 miesiące (planowany okres oceny zużycia zasobów; efekty oceniano do 12 miesięcy od randomizacji), brak dyskontowania 7) równoległa ocena zużycia zasobów i efektów zdrowotnych – oceniono m.in. prawdopodobieństwo sukcesu leczenia (zdefiniowanego jako wzrost o 3 lub więcej punktów na skali ARAT (ang. <i>Action Research Arm Test</i>), gdy pierwotnie pacjent miał od 0 do 3 punktów; wzrost o 6 lub więcej punktów na skali ARAT, gdy pierwotnie pacjent miał od 4 do 51 punktów; osiągnięcie 57 punktów w skali ARAT gdy pierwotnie pacjent miał od 52 do 56 punktów), jakość życia (kwestionariusz EQ-5D), prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych 8) przyjęto £20,000 (98 927,83 PLN)</p>		<p>BTX-A: 0,085 Terapia standardowa: 0,081 Różnica: 0,004</p> <p><u>Wyniki analizy kosztów efektywności:</u> ICUR = £93,500 (462 487,59 PLN)</p>	
<p><b>(BEST)</b> <b>NCT00549783 [66]</b> <b>Borg 2011 [67]</b></p>	<p>Informacje tylko z <a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a>: Autor otrzymał honorarium za prezentację wyników badania. Badanie finansowane przez firmę Allergan Ltd., której pracownicy brali udział w przygotowaniu, przeprowadzeniu badania oraz zbieraniu danych.</p>	<p>1) Pacjenci ze spastycznością po udarze 2) pierwotne źródło danych – badanie randomizowane, mające na celu określenie kosztów oraz efektów – 274 pacjentów 3) BTX-A (Botox®) + terapia standardowa vs. terapia standardowa (placebo) 4) analiza kosztów; potencjalnie również analiza kosztów-użyteczności 5) dane kosztowe w latach 2007 – 2011, brak dokładnych danych 6) 52 tygodni (maksymalnie dwa podania leku) i 24 tygodnie; brak informacji na temat dyskontowania 7) równoległa ocena zużycia zasobów i efektów zdrowotnych – oceniono m.in. prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapii (0, +1, +2 punkty w 6 – stopniowej metodzie</p>	<p>Nie podano</p>	<p>Brak publikacji wyników badania – dostępne źródła informują o projekcie badania i wynikach w odniesieniu do niektórych punktów końcowych [66], [67]</p> <p><u>Roczne koszty bezpośrednie</u></p> <p><u>Kanada</u> BTX-A: 18643 CAD (55 277,63 PLN) Placebo: 13279 CAD (39 373,04 PLN)</p> <p><u>Niemcy</u> BTX-A: €10181 (42 668,88 PLN) Placebo: €10346 (43 360,40 PLN)</p> <p><u>Szwecja</u> BTX-A: 93916 SEK (44 986,58 PLN) Placebo: 79580 SEK (38 119,51 PLN)</p> <p><u>Wielka Brytania</u></p>	<p>W Kanadzie, Szwecji i Wielkiej Brytanii terapia BTX-A jest droższa od terapii standardowej.</p> <p>W Niemczech terapia BTX-A jest tańsza od terapii standardowej.</p> <p>Brak raportowania końcowych wyników badania (ICUR, QALY)</p>

Autor, rok	Typ publikacji / Konflikt interesów	Metody*	Koszt jednostkowy leków **	Wyniki**	Wnioski z badania
		GAS [ang. <i>Goal Attainment Scaling</i> ] po 10 tygodniach) 8) Niemcy: €50,000 (209 551,52 PLN); Szwecja: €50,000 (209 551,52 PLN); Wielka Brytania: £30,000 (148 391,74 PLN); Kanada: Can\$50,000 (148 253,04 PLN)		BTX-A: £4671 (23 104,59 PLN) Placebo: £3977 (19 671,80 PLN)	
Burbaud 2011 [68]	Pełny tekst  Badanie sponsorowane przez <i>The Bordeaux University Hospital</i> . Autorzy nie mają związku z żadną firmą.	1) dorośli pacjenci z problemami neurologicznymi wymagającymi podania BTX-A (tylko 18% ze spastycznością kończyny górnej) 2) pierwotne źródło danych – badanie obserwacyjne, mające na celu określenie kosztów oraz efektów (określonych przez pacjentów przy każdej wizycie) 3) Botox® vs. Dysport 4) badanie obserwacyjne zawierające porównanie kosztów stosowania BTX-A (brak randomizacji) 5) perspektywa płatnika publicznego; koszty z marca 2010 6) okres obserwacji badania 2 lata – przedstawiono koszt 1 podania; brak dyskontowania 7) brak informacji na temat innych różnic niż koszt leków 8) brak danych	100 UI Botox®: €154,36 (646,92 PLN) 500 UI Dysport® €215 (901,07 PLN)  Średnie dawki określone w badaniu: 139 Botox® i 796 Dysport®	<u>Wyniki tylko dla spastyczności kończyny górnej z pominięciem pacjentów ze spastycznością kończyny górnej i dolnej</u>  <u>Średnie koszty na sesję:</u> Botox®: €243 (1 018,42 PLN) Dysport®: €369 (1 546,49 PLN)	Terapia produktem Botox® tańsza w odniesieniu do Dysport® - obserwacja z praktyki, brak randomizacja
SMC 2007 [69]	Ocena SMC analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla Dysport®	1) Pacjenci ze spastycznością po udarze 2) dwa badania randomizowane fazy III i wyniki fazy otwartej badania randomizowanego 3) BTX-a (Dysport®) vs. placebo 4) analiza kosztów-użyteczności 5) płatnik publiczny 6) 1 rok 7) założono korelację stopnia napięcia mięśni (zmodyfikowana skala Ashworth'a) z wagą użyteczności (brak dowodów) 8) brak danych	nie podano; prawdopodobnie około £0,31 za jednostkę (1,53 PLN);  brak danych na temat średniej dawki	ICER = £23,288 (115 191,56 PLN)/QALY (bez uwzględnienia kosztu fizjoterapii i opieki pielęgniarskiej)	Brak wniosków (wynik w zakresie WTP dla warunków brytyjskich 20 – 30 tys. GBP)

Autor, rok	Typ publikacji / Konflikt interesów	Metody*	Koszt jednostkowy leków **	Wyniki**	Wnioski z badania
SMC 2011[70]	Ocena SMC analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla Botox®	1) Pacjenci ze spastycznością po udarze 2) Randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy; 3) Botox® vs. placebo 4) analiza kosztów-użyteczności 5) płatnik publiczny 6) 2 lata; brak informacji na temat dyskontowania (3,5% zgodnie z wymaganiami brytyjskimi) 7) korelacja punktów końcowych badania klinicznego (skala niepełnosprawności, DAS) z wagą użyteczności (EQ-5D) na podstawie nieopublikowanego badania obserwacyjnego 8) nie przedstawiono w dokumencie (WTP dla warunków brytyjskich: 20 – 30 tys. GBP)	nie podano; brak również danych na temat średniej dawki	ICUR = £12,376 (61 216,54 PLN) Różnica w QALY = 0,055 Różnica w koszcie całkowitym = £679 (3 358,61 PLN)	Stosowanie produktu Botox® jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do placebo, przy uwzględnieniu progu opłacalności standardowego w warunkach brytyjskich
SMC 2013 [71]	Ocena SMC analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla Dysport®	1) Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze 2) randomizowane badania kliniczne pozwalające określić dawki równoważne preparatów 3) Dysport® vs. Botox® vs. Xeomin® 4) analiza minimalizacji kosztów 5) płatnik publiczny 6) 1 rok (3 podania leku) 7) uwzględniono równoważne dawkowanie preparatów, bez precyzyjnych informacji na temat metody ich estymacji 8) brak danych	<u>Koszt jednostkowy</u> – nie podano, prawdopodobnie: Dysport®: £0,31 za jednostkę (1,53 PLN); Xeomin®: £1,30 za jednostkę (6,43 PLN); Botox®: £1,48 za jednostkę (7,32 PLN) <u>Dawki leków:</u> Dysport®: 1000 U Xeomin®: 307 U Botox®: 221 U	<u>Średnie roczne koszty stosowania:</u> Dysport®: £924 (4 570,47 PLN) Xeomin®: £1,385 (6 850,75 PLN) Botox®: £1,062 (5 253,07 PLN)	Koszt terapii maleje w następującej kolejności: Xeomin®, Botox®, Dysport®.  Zwrócono uwagę na niepewność związaną z przyjętymi dawkami

\* 1) oceniana populacja/wskazanie; 2) źródło danych dotyczących skuteczności; 3) uwzględnione interwencje; 4) technika analityczna ze wskazaniem przyjętej miary efektów zdrowotnych (LY, QALY, ...); 5) perspektywa ekonomiczna; rok analizy kosztów; 6) horyzont czasowy (stopy dyskontowe dla kosztów i efektów, jeżeli dotyczy); 7) metoda i źródło oceny różnic w skuteczności pomiędzy interwencjami (uwzględniony punkt końcowy badań klinicznych, np. prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, oraz skorelowany wpływ tych danych na wyniki, tj. wpływ na jakość życia/przeżycie) – tylko przy CEA/CUA; 8) próg kosztowej efektywności (maksymalny inkrementalny koszt za LY, QALY, ...) – tylko przy CEA/CUA;

\*\* przekonwertowano do PLN z wykorzystaniem stawki: 1 GBP 4,9464 PLN, 1 EUR 4,1910 PLN, 1 SEK = 0,4790 , 1 CAD = 2,9651 PLN, 1 USD = 3,0725 (średni kurs w październiku 2013 roku, zgodnie z informacjami przedstawionymi na portalu Narodowego Banku Polskiego, [http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy\\_archiwum.html](http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html)); nie uwzględniono inflacji);

Akronimy: BTX-A – toksyna botulinowa typu A; analiza kosztów-efektywności, ang. *cost-effectiveness analysis* – CEA, wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych, ang. *Consumer Price Index* – CPI; Narodowa Służba Zdrowia, ang. *National Health Service* – NHS, ULPSS – ang. *Upper Limb Post-Stroke Spasticity* – spastyczność kończyn górnych po udarze, liczba lat skorygowana o jakość, ang. *Quality adjusted life year* – QALY;

Odnaleziono 10 badań w różnym stopniu raportującym metody i wyniki: 6 badań w postaci pełnych tekstów [60]-[65], [68], 1 badania w postaci pełnego tekstu projektu badania [67] i niepełnych wyników [66] oraz 3 oceny zagranicznych agencji HTA raportujące niepełne informacje na temat metod i wyników [69]-[71].

6 z 10 odnalezionych badań dotyczy analizy kosztów-efektywności, w tym 5 badań uwzględnia analizę kosztów-użyteczności [60], [64], [65], [66], [67], [69], [70] i jedno dotyczy analizy kosztów-efektywności z miarą efektów wyrażoną jako prawdopodobieństwo sukcesu terapii (w badaniu porównano bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności, przy braku przeprowadzenia analizy inkrementalnej) [62]. Pozostałe badania zawierają: analizę minimalizacji kosztów [61], [68], [71] lub zestawienia kosztów-konsekwencji z inkrementalną oceną kosztów [63].

5 z 10 badań dotyczy porównania preparatu Botox<sup>®</sup> z placebo [60], [62], [63], [66], [67], [70]; 2 z 10 badań dotyczą porównania preparatu Dysport<sup>®</sup> z placebo [64], [65], [69]; 2 z 10 badań dotyczą porównania preparatów Botox<sup>®</sup> i Dysport<sup>®</sup> [61], [68]; 1 z 10 badań dotyczy porównania preparatów Botox<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup> i Xeomin<sup>®</sup> [71].

3 z 10 badań stanowią pierwotne źródło na temat efektów i kosztów (badania oceniające efekty i koszty terapii), w tym dwa uwzględniają randomizację [64], [65], [66], [67] i jedno opiera się na obserwacji pacjentów z ośrodka medycznego autorów analizy [68]; 2 z 10 badań uwzględnia panel ekspertów do oceny efektów i zużycia zasobów [62], [63]; pozostałe – uwzględniają wyniki randomizowanych badań klinicznych i wyniki fazy otwartej tych badań.

Wśród analiz kosztów-użyteczności [60], [64], [65], [66], [67], [69], [70] korelację punktów końcowych badań klinicznych z wagą życia uwzględniono w trzech: dwa badania uwzględniały wyniki oceny niepełnosprawności w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*) [60], [70] i jedno korelowało wyniki oceny stopnia napięcia mięśniowego (zmodyfikowana skala Ashworth'a) [69].

Tylko połowa odnalezionych badań ekonomicznych przedstawiała informacje na temat uwzględnionej dawki preparatów toksyny botulinowej typu A [60], [61], [64], [65], [68], [71]. W odnalezionych badaniach uwzględniono dawkę Dysport<sup>®</sup> z zakresu od 505 do 1000 jednostek na podanie oraz dawkę Botox<sup>®</sup> z zakresu od 139 do 300 jednostek na podanie. Dawkę Xeomin<sup>®</sup> raportowano na poziomie 307 jednostek na podanie.

Badania Doan 2012 [60] oraz Shaw 2010 [64] to analizy kosztów-użyteczności dostępne w postaci pełnych tekstów, w których punktem końcowym był inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku

życia skorygowanego o jakość. Badanie Doan 2012 [60] dotyczyło oceny stosowania preparatu Botox® w horyzoncie 5 lat, natomiast Shaw 2010 [64] – preparatu Dysport® w horyzoncie 3 miesięcy. W przypadku badania Doan, 2012 inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego został określony w zakresie od 50 804 PLN do 134 215 PLN. Natomiast w przypadku Shaw, 2010 wyniósł 462 488 PLN/QALY. Opłacalność zastosowania toksyny botulinowej wykazano tylko w przypadku badania Doan 2012 [60] (przy WTP = 148 392 PLN), co prawdopodobnie obejmuje wyniki z dłuższego horyzontu czasowego w porównaniu z Shaw 2010 [64].

Publikacja Borg 2011 [67] oraz informacje z portalu clinicaltrials.gov [66] dotyczą badania BEST (*The BOTOX Economic Spasticity Trial*), które zgodnie z projektem zawiera analizę kosztów-użyteczności stosowania preparatu BOTOX® razem z terapią standardową w porównaniu do samej terapii standardowej. Badanie przeprowadzono w Niemczech, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz Kanadzie. Do momentu zakończenia niniejszego raportu nie zostały opublikowane końcowe wyniki badania BEST. Źródło [66] jako wyniki podaje roczne koszty całkowite stosowania porównywanych interwencji dla każdego kraju osobno. Dotychczasowym wnioskiem z badania jest stwierdzenie, że wśród analizowanych krajów jedynie w Niemczech stosowanie toksyny botulinowej typu A w połączeniu ze standardową terapią jest tańsze od standardowej terapii.

Badanie Roze 2012 [61] jest zestawieniem kosztów stosowania preparatów BOTOX® oraz Dysport® w 19 krajach (również w Polsce). Dane kosztowe oraz zalecane dawkowanie zaczerpnięto z aktualnych obwieszczeń rządowych w danym kraju. Na podstawie dostępnych informacji ustalono, że dawki 300 jedn. Botox® i 1000 jedn. Dysport® dotyczą wszystkich analizowanych rejonów. W 18 z 9 krajów w tym w Polsce terapia preparatem Dysport® okazała się tańsza niż preparatem Botox®, średnio o 561,60 PLN na jedno podanie u jednego pacjenta.

Badanie Ward 2005 [62] to analiza kosztów-efektywności, gdzie za efekt przyjęto specyficzną dla analizowanego schorzenia jednostkę. Oceniano zastosowanie preparatu Botox® w pierwszym rzucie leczenia oraz w drugim rzucie leczenia po nieudanej terapii standardowej. Jako komparator przyjęto terapię standardową. Autorzy badania stwierdzają, że analizowana terapia jest kosztowo-efektywna, oceniając na zasadzie minimalizacji bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności.

Badanie Radensky 2001 [63] opiera się na zestawieniu kosztów i konsekwencji terapii standardowej połączonej z podawaniem preparatu Botox® oraz samej terapii standardowej. W badaniu 60 ekspertów klinicznych zdefiniowało 4 standardowe przypadki spastyczności (spastyczność kończyny górnej po udarze, spastyczność kończyny dolnej po udarze, spastyczność kończyny górnej po urazie



mózgu, spastyczność kończyny dolnej po urazie mózgu). Podczas wywiadów z ekspertami stworzono 32 ścieżki rozwoju choroby oraz leczenia dla każdego z 4 standardowych przypadków spastyczności. Założono, że w trakcie terapii hipotetyczny pacjent poddawany jest 6 wizytom, podczas których ekspert kliniczny szacuje koszty terapii oraz prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie. Wynikiem takiej symulacji jest średni ważony koszt dla terapii konkretnego standardowego przypadku spastyczności. Następnie dokonano stratyfikacji kosztów za względu na podawane substancje (między innymi toksynę botulinową typu A) i tak uzyskane koszty zaprezentowano w postaci mediany. Mediana kosztu terapii z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A okazała się niższa od mediany kosztu terapii standardowej. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ; test sumy rang Wilcoxon'a).

Badanie Burbaud 2011 [68] jest analizą kosztów i efektów zastosowania toksyny botulinowej typu A niezależnie od wskazania. Prezentowane wyniki badania umożliwiają porównanie kosztów stosowania preparatów Botox<sup>®</sup> oraz Dysport<sup>®</sup>, przy czym należy zaznaczyć, że zgodnie z opinią autorów Botox<sup>®</sup> podawany był do mięśni małych, a Dysport<sup>®</sup> – do dużych.

Źródła [69], [70], [71] są raportami SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) dotyczącymi odpowiednio porównań: preparat Dysport<sup>®</sup> i placebo; preparat BOTOX<sup>®</sup> i placebo; preparat Dysport<sup>®</sup>, Botox<sup>®</sup> i Xeomin<sup>®</sup>.

Jako wyniki zaprezentowano ICUR równy 115 192 PLN (bez uwzględnienia fizjoterapii i opieki pielęgniarskiej) [69] oraz 61 217 PLN [70].

Dokument [71] prezentuje wyniki w postaci rocznych kosztów terapii wszystkimi rozważanymi preparatami toksyny botulinowej typu A: Dysport<sup>®</sup>: 4 570,47 PLN, Botox<sup>®</sup>: 6 850,75 PLN i Xeomin<sup>®</sup>: 5 253,07 PLN. Wykazano, że spośród dostępnych preparatów najtańszy jest Dysport<sup>®</sup>, a najdroższy – Xeomin<sup>®</sup>.

Przedstawione wnioski są odmienne od uzyskanych w ramach niniejszego opracowania, gdyż wykazano, że całkowity koszt terapii toksyną botulinową typu A maleje w następującej kolejności: Dysport<sup>®</sup>, Xeomin<sup>®</sup> i Botox<sup>®</sup>.

W ramach analizy podstawowej niniejszego opracowania uwzględniono zależności dawek Dysport<sup>®</sup>, Xeomin<sup>®</sup> i Botox<sup>®</sup> przedstawione w [71], tak więc różnice wynikają wyłącznie z różnego kosztu jednostkowego preparatów toksyny botulinowej w warunkach szkockich i polskich. Opierając się na informacjach przedstawionych w dokumencie [71] koszt jednostki Dysport<sup>®</sup>, Xeomin<sup>®</sup> i Botox<sup>®</sup> wynosi odpowiednio 1,52 PLN, 6,43 PLN i 7,32 PLN, podczas gdy koszt jednostki uwzględniony w niniejszym opracowaniu wynosi: 2,37 PLN, 6,12 PLN i 6,43 PLN (por. rozdział 3.7.2.1).

Stosunek kosztu jednostki Xeomin<sup>®</sup> i Dysport<sup>®</sup> wynosi w warunkach polskich 2,59 (prawie 2,6-krotnie droższa jednostka Xeomin<sup>®</sup>), podczas gdy w warunkach brytyjskich został oszacowany na poziomie 4,20.

### 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano innych niż badania kliniczne i opinie ekspertów klinicznych źródeł informacji mogących posłużyć do walidacji niniejszego opracowania.

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna produktu Xeomin® stosowanego łącznie ze standardową terapią w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego lub informacje dostarczone przez Wnioskodawcę (raporty z podstawowych badań klinicznych, sugerowane warunki refundacji, projekt programu lekowego).

Na uwagę zasługuje, iż w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie kategorie kosztu potwierdzone opublikowanymi informacjami.

[REDACTED]

Niemniej jednak część opublikowanych analiz ekonomicznych uwzględnia oszczędności wynikające z zastosowania toksyny botulinowej typu A (por. rozdział 6.2.) i/albo dodatkowe koszty wynikające z wyższej skuteczności ocenianej technologii (wyższy koszt rehabilitacji) [51].

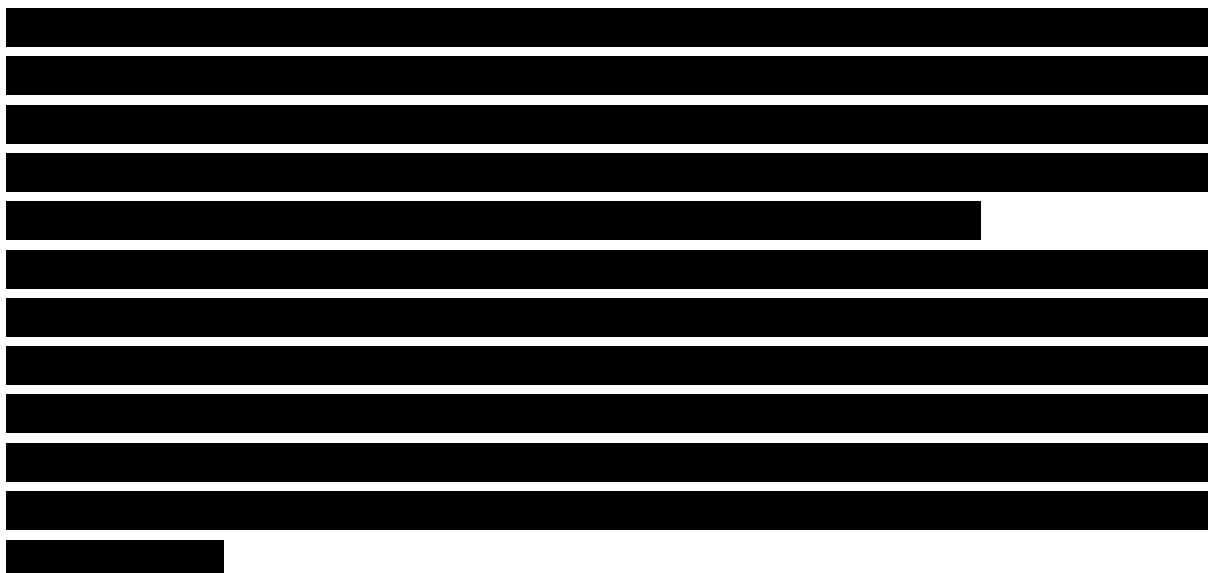
Na uwagę zasługuje, że wszystkie tego typu doniesienia należy zakwalifikować jako niskiej wiarygodności (zazwyczaj uwzględniono opinie ekspertów klinicznych przy wykazaniu różnic w zużyciu zasobów pomiędzy grupami). W chwili obecnej nie są dostępne wiarygodne informacje nawet w postaci retrospektywnych analiz rejestrów pacjentów sugerujących różnice w zużyciu zasobów medycznych innych niż uwzględniono w opracowaniu pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów.

Wydaje się prawdopodobne, że jeżeli pojawiłyby się takie informacje ich wpływ i tak nie byłby istotny na inkrementalne wyniki.

Na tej podstawie w ramach niniejszej analizy do grona kategorii kosztów różniących zakwalifikowano wyłącznie koszty realizacji proponowanego programu (koszt BTX-A, pobytu pacjenta w szpitalu i świadczeń diagnostycznych).

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej podjęto próbę oceny adekwatności proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych i kosztów związanych z jej stosowaniem do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.



Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. i Rekomendacją nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, organy opiniotwórcze w Polsce rekomendują finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Dysport® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych (populacja prawdopodobnie szersza niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ze względu na różnice w zarejestrowanych wskazaniach pomiędzy Xeomin® i Dysport® [45], [47]).

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że wnioskowana technologia stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie tańsza z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania produktu Dysport®. Wnioski zostały potwierdzone w ramach analizy wrażliwości, gdzie wykazano, iż tylko uwzględnienie dawki całkowitej Dysport® z badania BoTULUS [64] zmienia wnioskowanie z analizy podstawowej.

Na uwagę zasługuje, że badanie BoTULUS [64] uwzględniało pacjentów z innej populacji niż zakłada proponowany program lekowy. Inne źródło danych dotyczące dawkowania Dysport® w praktyce klinicznej wskazuje, że średnia dawka wynosi 796 jednostek. Na tej podstawie należy stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej technologii z dużym prawdopodobieństwem będzie tańsze od pozytywnie zarekomendowanego przez AOTM produktu leczniczego Dysport®.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (dostęp: 15 grudnia 2013).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: 15 grudnia 2013).
- [27] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, [aplikacje.nfz.gov.pl/umowy](http://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy) (ostatnia aktualizacja: 15 grudnia 2013).
- [28] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [29] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [30] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 15 grudnia 2013).
- [31] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.
- [32] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [33] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. M.P. 2013 poz. 880.
- [36] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013 May 15. [Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s40273-013-0064-3.
- [37] Drug in Focus: Capecitabine. GenericsWeb, [http://www.genericsweb.com/index.php?object\\_id=1120](http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=1120)
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: 15 grudnia 2013).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (Dz.Urz.42.31).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza problemu decyzyjnego dla stosowania produktu Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Kraków, grudzień 2012 rok.



- 
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza kliniczna dla stosowania produktu Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Kraków, grudzień 2012 rok.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz.U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188, z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 15 listopada 2013 roku w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=779>.
- [44] Rocznik Demograficzny 2013. GUS, Warszawa, 2013 r., [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs\\_rocznik\\_demograficzny\\_2013.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf).
- [45] Charakterystyka produktu leczniczego Xeomin. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [46] Charakterystyka produktu leczniczego Botox. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [47] Charakterystyka produktu leczniczego Dysport. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [48] Integrated Clinical and Statistical Study Report MRZ 60201-0410/1. 31 MAR 2009. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [49] Integrated Clinical and Statistical Study Report MRZ 60201-0410/2. 16 APR 2009. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [50] Botulinum Toxin Type A Purified Neurotoxin Complex, lyophilised powder for I.M. injection 100 units vial, Botox®. Public Summary Document PBAC, July 2006. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FA305B953F7C6A49CA257BF0001FEA3A/\\$File/botulinum.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FA305B953F7C6A49CA257BF0001FEA3A/$File/botulinum.pdf)
- [51] Orlewska E. Charakterystyka i rola analizy wpływu finansowania nowej technologii medycznej na budżet płatnika w określonym systemie opieki zdrowotnej. Tom 38, Wydział 1 z Folia Medica Lodziensia, ISSN 0071-6731. Łódzkie Towarzystwo Naukowe, 2011 (rozdział IV.1, strony 21-44).
- [52] Botulinum Toxin Type A Purified Neurotoxin Complex, lyophilised powder for I.M. injection 100 units vial, Botox®. Public Summary Document PBAC, July 2008. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0570760CB97A2E70CA257BF0002062D6/\\$File/Botulinum%20upper%20Final%20PSD%20Allergan.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0570760CB97A2E70CA257BF0002062D6/$File/Botulinum%20upper%20Final%20PSD%20Allergan.pdf)
- [53] Christensen TL, Poulsen PB, Holmström S: Costs and Outcomes Associated With the Use of Botulinum Toxin Type A (BTX-A) in the Treatment of Flexed Wrist/Clenched Fist Post-Stroke Spasticity. ISPOR Seventh Annual European Congress, grudzień 2004
- [54] Colacion J, Fugoso LJ, Jamora RD: A pharmaco-economic evaluation of botulinum toxin A therapy in the Philippines. Poster presentations / Parkinsonism and Related Disorders 15S2 (2009) S29-S199
- [55] Doan QV: Cost Effectiveness of BOTOX® for Treatment of Wrist and Hand Disability due to Post-Stroke Spasticity in Scotland. European Journal of Neurology 2011, 18 (Suppl. 2), 344-620
- [56] Schnitzler A: Real cost and hospital accounting cost of two botulinum Atoxins for spastic patients. Spasticite/Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 53S (2010) e174-e179
- [57] Sharma S: Impact of onabotulinumtoxinA therapy in patients with post-stroke spasticity (PSS): Findings from the BOTOX Economic spasticity trial (BEST). Stroke Vol 43, No 11 November 2012
- [58] Ward A: Goal setting and attainment pertaining to upper and lower limb function in post-stroke spasticity (PSS) patients: The Botox® Economic Spasticity Trial (BEST). Abstracts / Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 54S (2011) e131-e147
- [59] Wissel J: Goal Setting Pertaining to Upper Limb Function in Post-Stroke Spasticity (PSS) Patients: The BOTOX® Economic spasticity trial (BEST). European Journal of Neurology 2011, 18 (Suppl. 2), 344-620
- [60] Doan QV: Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. European Journal of Neurology 2013, 20: 773-780.
-

- [61] Roze S: Evaluation of the cost per patient per injection of botulinum toxin A in upper limb spasticity: comparison of two preparations in 19 countries. *Medical Devices: Evidence and Research* 2012;5: 97–101
- [62] Ward A: Cost- Effectiveness of Botulinum Toxin Type A in Treatment of Post-Stroke Spasticity. *J Rehabil Med* 2005; 37: 252–257
- [63] Radensky PW: The Estimated Cost of Managing Focal Spasticity: A Physician Practice Patterns Survey. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2001, 15:57-68
- [64] Shaw L: BoTULS: a multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: No. 26
- [65] Shackley P: Cost-Effectiveness of Treating Upper Limb Spasticity Due to Stroke with Botulinum Toxin Type A: Results from the Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial. *Toxins* 2012, 4, 1415-1426; doi:10.3390/toxins4121415.
- [66] BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549783>
- [67] Borg J: Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: Evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med* 2011; 43: 15–22
- [68] Burbaud P: Botulinum toxin treatment in neurological practice: how much does it really cost? A prospective cost-effectiveness study. *J Neurol* (2011) 258:1670–1675.
- [69] Scottish Medicines Consortium. clostridiumbotulinum type A toxin, 500 unit injection (Dysport) No.(353/07), 2007. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/clostridium\\_botulinum\\_type\\_A\\_toxin\\_500\\_unit\\_injection\\_\\_Dysport\\_\\_\\_353-07\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/clostridium_botulinum_type_A_toxin_500_unit_injection__Dysport___353-07_.pdf)
- [70] Scottish Medicines Consortium. botulinum toxin type A 50 unit, 100 unit and 200 unit powder for solution for injection (Botox®) SMC No. (80/03), 2011. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum\\_type\\_A\\_Botox\\_2nd\\_Resub\\_FINAL\\_Feb\\_2011.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_type_A_Botox_2nd_Resub_FINAL_Feb_2011.doc_for_website.pdf)
- [71] Scottish Medicines Consortium. clostridiumbotulinum type A toxin-haemagglutinin complex 300 units and 500 units (Dysport®) SMC No. (353/07) 2013. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/clostridium\\_botulinum\\_type\\_A\\_toxin\\_300500\\_unit\\_injection\\_Dysport\\_RESUB\\_FINAL\\_Dec\\_2012\\_amended\\_201212\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/clostridium_botulinum_type_A_toxin_300500_unit_injection_Dysport_RESUB_FINAL_Dec_2012_amended_201212_for_website.pdf)
- [72] Analiza weryfikacyjna AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport® (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typ A (ICD-10: I63; I61; I69) Analiza Weryfikacyjna. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/168/AWA/168\\_AWA\\_DS\\_4351\\_6\\_DYSPORT\\_SPASTYCZNOSC\\_2013\\_08\\_23.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/168/AWA/168_AWA_DS_4351_6_DYSPORT_SPASTYCZNOSC_2013_08_23.pdf)
- [73] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;6: 395–400.
- [74] Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 10: 1971–1973.
- [75] Drug in Focus: Sildenafil. GenericsWeb, [http://www.genericsweb.com/index.php?object\\_id=1124](http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=1124)
- [76] Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:1349–1354.
- [77] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013 roku (Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.).

- [78] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013 r. (Załącznik nr 11 do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.).
- [79] Jucha R. [Stroke incidence and casefatality rates in population of Krosno County]. *Przegl Lek.* 2013;70(4):191-4. Tylko streszczenie.
- [80] Sarzyńska-Długosz I, Skowrońska M, Członkowska A. Organization of acute stroke services in Poland - Polish Stroke Unit Network development. *Neurol Neurochir Pol.* 2013 Jan-Feb;47(1):3-7.
- [81] Ayis SA, Coker B, Bhalla A, Wellwood I, Rudd AG, Di Carlo A, Bejot Y, Ryglewicz D, Rastenyte D, Langhorne P, Dennis MS, McKevitt C, Wolfe CD. Variations in acute stroke care and the impact of organised care on survival from a European perspective: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun;84(6):604-12. doi: 10.1136/jnnp-2012-303525. Epub 2013 Feb 5.
- [82] Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B, Mańka-Gaca I, Kumor K, Borowski D, Grodzicka-Zawisza L, Zejda J. Estimates of stroke incidence and case fatality in Zabrze, 2005-2006. *Neurol Neurochir Pol.* 2011 Jan-Feb;45(1):3-10.
- [83] Schinwelski M, Sławek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurol Neurochir Pol.* 2010 Jul-Aug;44(4):404-11.
- [84] Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Górna K. [Stroke incidence, case fatality and mortality--current trends and future prognosis]. *Przegl Epidemiol.* 2010;64(3):439-42.
- [85] Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, Członkowska A, Członkowski A. Care for patients after stroke. Results of a two-year prospective observational study from Mazowieckie province in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2010 May-Jun;44(3):231-7.
- [86] Kobayashi A, Członkowska A, Ahmed N, Romanowicz S, Glonek M, Nyka WM, Opala G, Wahlgren N; SITS Poland Collaborative Group. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. *Acta Neurol Scand.* 2010 Oct;122(4):229-36. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01294.x. Epub 2009 Nov 16.
- [87] Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, Pera J, Rudzińska M, Wyrwicz-Petkow U, Kasprzyk K, Kiełtyka A, Pajak A, Szczudlik A. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. *Neurol Neurochir Pol.* 2007 Jul-Aug;41(4):291-5.
- [88] Welmer AK, von Arbin M, Widén Holmqvist L, Sommerfeld DK. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(4):247-53. Epub 2006 Jan 27.
- [89] Moura Rde C, Fukujima MM, Aguiar AS, Fontes SV, Dauar RF, Prado GF. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Dec;67(4):1029-36.
- [90] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil.* 2002 Aug;16(5):515-22.
- [91] Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004 Jan;35(1):134-9. Epub 2003 Dec 18.
- [92] Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *J Rehabil Med.* 2010 Apr;42(4):296-301. doi: 10.2340/16501977-0509.
- [93] Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christie W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol.* 2010 Jul;257(7):1067-72. doi: 10.1007/s00415-010-5463-1. Epub 2010 Feb 6.
- [94] Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. *Clin Rehabil.* 2004 Jun;18(4):438-43.
- [95] Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_23\\_07\\_2009\\_toksyna\\_botulinowa\\_Botox\\_Dysport.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_23_07_2009_toksyna_botulinowa_Botox_Dysport.pdf)

- [96] Tabela IV.3.2 Lecznictwo szpitalne - programy terapeutyczne (lekowe). Uchwała Nr 30/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 października 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2012 r.
- [97] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [98] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67–128 z późn. zm. tj. Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [99] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [100] Komunikat DGL z 27 marca 2013 roku. Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [101] Statystyka JGP NFZ. Dane z Katalogu 1a z 2012 roku. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>
- [102] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla stosowania produktu Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Kraków, grudzień 2012 rok

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zakres proponowanego programu lekowego.....	15
Tabela 2. Technika analityczna i punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej. ....	21
Tabela 3. Dostępne informacje na temat dawki całkowitej wnioskowanej technologii przy jednym podaniu.....	22
Tabela 4. Dostępne informacje na temat odsetka pacjentów kontynuujących leczenie toksyną botulinową typu A. ....	23
Tabela 5. Dostępne informacje na temat dawek równoważnych porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A. ....	25
Tabela 6. Waga użyteczności mierzona EQ-5D w ramach badania [64]. ....	29
Tabela 7. Zestawienie wyników porównania skuteczności klinicznej zastosowania preparatu Xeomin® w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo [41]. ....	31
Tabela 8. Wyniki adjustowanego porównania pośredniego [41]. ....	34
Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 16.10.2013). ....	38
Tabela 10. Wyniki części A badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) – ocena jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. ....	41
Tabela 11. Koszt preparatów toksyny botulinowej typu A. ....	44
Tabela 12. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	48
Tabela 13. Parametry modelowania. ....	49
Tabela 14. Zestawienie konsekwencji. ....	50
Tabela 15. Zestawienie kosztów stosowania produktu Xeomin® i placebo. ....	51
Tabela 16. Wyniki analizy kosztów-efektywności – horyzont 4 tygodni od podania leku. ....	52
Tabela 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A. ....	53
Tabela 18. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A. ....	53
Tabela 19. Iloraz dawek zapewniający zrównanie kosztu stosowania uwzględnionych preparatów toksyny botulinowej typu A. ....	54
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – wariant dodatkowy uwzględniający adaptację opublikowanych modeli do warunków polskich. ....	57
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 16.12.2013). ....	63
Tabela 22. Wyniki przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. ....	65
Tabela 23. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego. ....	88
Tabela 24. Kwestionariusz wykorzystany w części B badania. ....	88
Tabela 25. Kwestionariusz wykorzystany w opracowaniu przy ocenie kosztów leczenia spastyczności kończyny górnej wśród pacjentów po udarze. Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent – część A badania kwestionariuszowego. ....	92
Tabela 26. Kwestionariusz wykorzystany w opracowaniu przy ocenie kosztów rehabilitacji. Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent – część A badania kwestionariuszowego. ....	96
Tabela 27. Koszt rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych i domowych. ....	108
Tabela 28. Sumaryczny roczny koszt rehabilitacji ambulatoryjnej i domowej pacjentów z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego. ....	111
Tabela 29. Odsetek pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w różnym stopniu nasilenia u których stosowana jest rehabilitacja. ....	112

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	40
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	62

---

## 12. ANEKS

### 12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]









	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	



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



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











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

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

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

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

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



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



W ocenie zasobów zużywanych w praktyce klinicznej określonych na podstawie części A badania uwzględniono następujące materiały źródłowe NFZ:

- Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Zarządzenie Nr 87/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
- Zarządzenie Nr 1/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- Zarządzenie Nr 2/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 stycznia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- Zarządzenie Nr 4/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
- Zarządzenie Nr 6/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza.
- Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Zarządzenie Nr 7/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.

- Zarządzenie Nr 88/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- Zarządzenie Nr 11/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju profilaktyczne programy zdrowotne.
- Zarządzenie Nr 61/2009/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: lecnictwo uzdrowiskowe.
- Zarządzenie Nr 60/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
- Zarządzenie Nr 89/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.

Przedstawionych informacji nie aktualizowano z uwagi na wyniki części A badania niewskazujące na istotną statystycznie korelację stopnia nasilenia spastyczności ze zużyciem wskazanych przez ekspertów zasobów medycznych oraz wysoką heterogenność odpowiedzi ekspertów.

Poniżej przedstawiono uzyskane informacje na temat kosztu rehabilitacji – pozostałe zasoby przedstawiono w arkuszu „Eksperci” modelu.

#### 12.1.1. Koszt rehabilitacji w warunkach szpitalnych

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 12.1.2. Koszt rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych lub domowych

Identyfikację oraz zużycie zasobów związanych z rehabilitacją ambulatoryjną lub domową przeprowadzono z uwzględnieniem wyników badania kwestionariuszowego (por. tabela poniżej).

Tabela 27. Koszt rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych i domowych.

Parametr		Pacjent ze spastycznością w AS równą:					Wycena punktowa	
		0	1	2	3	4	Amb.	domowa
Liczba cykli 10 dniowych		0	3	6	6	6		
Liczba zabiegów na dzień		0	5	5	5	5		
Wizyta fizjoterapeutyczna	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	13	18
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	3	6	6	6		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	20	20	20	20		
5.11.01.0000073, 5.11.04.0000073 (indywidualna praca z pacjentem / np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje/- nie mniej niż 30 min.)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	25	50
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	40	80	80	80		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	30	30	30	30		
5.11.01.0000068, 5.11.04.0000068 (ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	6	12
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	10	20	20	20		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		
5.11.01.0000069,	Odsetek	0	100%	100%	100%	100%	6	12

Parametr		Pacjent ze spastycznością w AS równą:					Wycena punktowa	
5.11.04.0000069 (ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem*)	pacjentów							
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	10	20	20	20		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		
5.11.01.0000028,5.11.04.0000028 (elektrostymulacja)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	7	14
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	5	10	10	10		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		
5.11.01.0000029,5.11.04.0000029 (tonoliza)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	6	12
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	20	40	40	40		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		
5.11.01.0000033,5.11.04.0000033 (prądy TRAEBERTA)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	4	8
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	5	10	10	10		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		

Parametr		Pacjent ze spastycznością w AS równą:					Wycena punktowa	
5.11.01.0000035,5.11.04.0000035 (ultradźwięki miejscowe)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	6	12
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	10	20	20	20		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		
5.11.01.0000039,5.11.04.0000039 (impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości )	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	3	6
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	10	15	15	15		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	15	15	15	15		
5.11.01.0000076,5.11.04.0000076 (naświetlanie promieniami IR, UV – miejscowe)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	3	6
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	10	20	20	20		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	10	10	10	10		
5.11.01.0000046 (okłady parafinowe)	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	4	-
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	10	20	20	20		
	Czas trwania zabiegu	0	15	15	15	15		

Parametr		Pacjent ze spastycznością w AS równą:					Wycena punktowa	
	[min]							
5.11.01.0000074 (krioterapia - miejscowa (pary azotu))	Odsetek pacjentów	0	100%	100%	100%	100%	8	-
	Całkowita liczba zabiegów u pacjenta	0	20	45	45	45		
	Czas trwania zabiegu [min]	0	3	3	3	3		

Na podstawie przedstawionych danych określono średnie oczne koszty ambulatoryjnej i domowej rehabilitacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej (patrz tabela poniżej).

Tabela 28. Sumaryczny roczny koszt rehabilitacji ambulatoryjnej i domowej pacjentów z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego.

	[...]			[...]		
	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

Zakres stosowania rehabilitacji wśród analizowanych pacjentów został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów z pięciu ośrodków medycznych o różnej referencyjności.

Wyniki pod postacią odsetka pacjentów ze spastycznością kończyny górnej w różnym stopniu nasilenia poddawanych rehabilitacji w warunkach stacjonarnych, na oddziale dziennym, warunkach ambulatoryjnych i/albo domowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Odsetek pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w różnym stopniu nasilenia u których stosowana jest rehabilitacja.**

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



## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.