

**Botox® (toksyna botulinowa typu A)  
w leczeniu poudarowej spastyczności  
kończyny dolnej – stopa końsko-  
szpotawa w obrębie stawu skokowego**

**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa  
Styczeń 2016



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

- D.C.: główny autor, opracowanie modelu, analiza danych, edycja dokumentu.
- P.W.: analiza danych, opracowanie modelu, edycja dokumentu.
- T.M.: kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji dokumentu.
- M.N.: konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Allergan Sp. z o. o. z siedzibą w Warszawie 02-674, ul. Marynarska 15

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego.

### Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu model Markova przygotowany w postaci arkusza Microsoft Office Excel. Konstrukcję modelu oparto na założeniach wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono w dwóch horyzontach czasowych, wynikających z możliwości przedłużenia zalecanego czasu leczenia (2 lata) o kolejne dwa lata (maksymalnie 4 lata leczenia w programie). Porównywano efektywność kosztową zastosowania preparatu Botox®, jako uzupełnienia obecnej praktyki leczenia spastyczności kończyny dolnej, z obecną praktyką leczenia spastyczności kończyny dolnej (rehabilitacja wspomagana farmakoterapią). Parametry dotyczące skuteczności leczenia w obu analizowanych liniach oparto na wynikach badania Kaji 2010 oraz ryzyka zgonu w polskiej populacji pacjentów po udarze mózgu, przy czym przyjęto jednakowe prawdopodobieństwo zgonu w każdym ze stanów w obu analizowanych grupach (tj. leczenie czy stan kliniczny spastyczności nie wpływa na ryzyko zgonu). Zużycie zasobów przyjęto na podstawie obecnie obowiązującego programu „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A” oraz zgodnie z informacjami uzyskanymi podczas Spotkania Rady Ekspertów w Krakowie 4 grudnia 2015.

Przeprowadzono dwa zestawy analiz w dwóch horyzontach czasowych:

- przy kosztach preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) wynikających z ceny ex-factory:
  - w horyzoncie 2-letnim;
  - w horyzoncie 4-letnim;
- przy kosztach preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) uwzględniających mechanizm RSS (upust) zaproponowany przez wnioskodawcę:
  - w horyzoncie 2-letnim;
  - w horyzoncie 4-letnim.

W celu sprawdzenia wpływu poszczególnych czynników przyjętych w analizie podstawowej na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz, ze względu na brak refundacji baklofenu i tyzaniidyny we wnioskowanym wskazaniu, także z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

## Wyniki

Analiza oceniająca efektywność kosztową leczenia spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu wykazała, że leczenie preparatem Botox® (toksyną botulinową typu A) w ramach wnioskowanego programu lekowego jest droższe od terapii standardowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,03 w przypadku horyzontu dwuletniego i 0,05 w przypadku horyzontu czteroletniego.

W horyzoncie dwuletnim, inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) został oszacowany na poziomie [REDACTED] (329 633,96 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy NFZ oraz [REDACTED] (318 296,19 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy wspólnej.

W horyzoncie czteroletnim, inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) został oszacowany na poziomie [REDACTED] (304 066,28 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy NFZ oraz [REDACTED] (290 973,70 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości nie wykazała istotnego wpływu testowanych parametrów zmiany wnioskowania - terapia preparatem Botox® (toksyną botulinową typu A) prowadzona zgodnie z zaproponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym jest droższa niezależnie od przyjętych założeń. Bez względu na przyjęty horyzont analizy, najwyższe wartości ICER odnotowano z perspektywy wspólnej w przypadku scenariusza zakładającego zerowe prawdopodobieństwo uzyskania utrzymującej się redukcji spastyczności („trwałej odpowiedzi”). W przypadku analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ największy wpływ na wartość ICER miał w horyzoncie dwuletnim parametr dotyczący wysokiego udziału pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi w grupie toksyny botulinowej, natomiast przy wydłużeniu horyzontu do 4 lat bardziej ważący okazał się być parametr związany ze zmniejszeniem wartości inkrementu użyteczności wynikającej z redukcji spastyczności. W żadnym z analizowanych scenariuszy uzyskana wartość ICER nie odbiega od wartości podstawowych o więcej niż 40%. Warto zauważyć, że bez względu na założenia scenariuszy terapia z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (Botox®) jest skuteczniejsza od leczenia standardowego.

## Wnioski

Podsumowując, wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego polegającego na leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po udarze mózgu toksyną botulinową typu A (preparat Botox®), stanowi ważną opcję terapeutyczną, prowadzącą do zwiększenia jakości życia pacjentów ze spastycznością poudarową. Analiza ekonomiczna wykazała, że wartość ICUR jest powyżej obowiązującego progu efektywności kosztowej ([REDACTED]). Jednocześnie analiza wykazała, że efektywność kosztowa zastosowania preparatu Botox® rośnie wraz z wydłużeniem czasu terapii.

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>6</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Wstęp</b> .....	<b>9</b>
1.1 Cel analizy .....	9
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	10
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>12</b>
2.1 Strategia analizy .....	12
2.2 Populacja .....	12
2.3 Opis technologii opcjonalnych .....	13
2.4 Perspektywa .....	16
2.5 Opis modelu .....	16
2.5.1 Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia .....	19
2.5.1.1 Pierwszy brak odpowiedzi na leczenie/ponowny brak odpowiedzi na leczenie (utrzymująca się spastyczność) .....	20
2.5.1.2 Uzyskanie „trwałej odpowiedzi na leczenie” (zmniejszenie spastyczności) .....	20
2.5.1.3 Uzyskanie nietrwałej odpowiedzi na leczenie .....	21
2.5.1.4 Zgon .....	22
2.5.2 Wartości użyteczności stanów zdrowia .....	25
2.6 Dane kosztowe .....	25
2.6.1 Koszt substancji czynnych .....	26
2.6.1.1 Botox® (toksyna botulinowa typu A) .....	26
2.6.1.2 Koszty leków stosowanych w opiece standardowej .....	27
2.6.2 Koszty podania leczenia w programie lekowym .....	30
2.6.3 Koszty monitorowania leczenia .....	30
2.7 Horyzont analizy .....	32
2.8 Dyskontowanie .....	32
2.9 Analiza wrażliwości .....	32

---

2.10 Analiza	progowa
37	
<b>3 Wyniki</b>	<b>38</b>
3.1 Analiza podstawowa	38
3.1.1 Horyzont 2-letni	38
3.1.1.1 Wariant nieuwzględniający RSS	38
3.1.1.2 Wariant uwzględniający RSS	39
3.1.2 Horyzont 4-letni	40
3.1.2.1 Wariant nieuwzględniający RSS	40
3.1.2.2 Wariant uwzględniający RSS	41
3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	42
3.2.1 Horyzont 2-letni	42
3.2.1.1 Wariant nieuwzględniający RSS	42
3.2.1.2 Wariant uwzględniający RSS	54
3.2.2 Horyzont 4-letni	66
3.2.2.1 Wariant nieuwzględniający RSS	66
3.2.2.2 Wariant uwzględniający RSS	77
<b>4 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia</b>	<b>88</b>
<b>Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ</b>	<b>92</b>
<b>Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności</b>	<b>94</b>
<b>Aneks 3. Przegląd dowodów ekonomicznych</b>	<b>97</b>
<b>Aneks 4. Lista uczestników Spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej</b>	<b>101</b>
<b>Aneks 5. Przyjęte matryce przejść</b>	<b>102</b>
<b>Aneks 6. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych</b>	<b>103</b>
<b>Spis tabel</b>	<b>105</b>
<b>Spis rysunków</b>	<b>107</b>
<b>Piśmiennictwo</b>	<b>108</b>

## Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i> )
RSS	Schematu podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )



# 1 Wstęp

## 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego.

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO\* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS <math>\geq 2</math>) w obrębie stawu skokowego</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> <li>Botox®</li> </ul>
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardowe leczenie stosowane w warunkach polskich</li> </ul>
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza użyteczności kosztów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego</li> <li>konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li> <li>użyteczność kosztów: ICUR (zł za QALY)</li> </ul> </li> </ul>

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

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

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii tj. toksyny botulinowej typu A (Botox®) w populacji wskazanej we wniosku.<sup>1</sup>

Ze względu na dużą heterogeniczność badań pierwotnych włączonych do analizy, nie przeprowadzono syntezy ilościowej i poszczególne punkty końcowe, oceniane w zakresie skuteczności, dla każdego z badań omówiono oddzielnie.

Na podstawie analizy poszczególnych badań pierwotnych, dla porównania bezpośredniego **toksyny botulinowej typu A z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność preparatu Botox® pod względem większości punktów końcowych, ocenianych w początkowych tygodniach badania (tydzień 4., 6. i 8.). Wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®, uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- ocena napięcia mięśniowego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, tydzień 4., 6., 8.;
- poprawa  $\geq 1$  stopień w MAS, tydzień 4., 6., 8.;
- ocena poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki za pomocą elektromiografii powierzchniowej, tydzień 4., 8.;
- ocena sprawności funkcjonalnej pacjenta po udarze za pomocą skali Fugl-Meyer (FMA), tydzień 8.;
- ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika Barthel'a (MBI), tydzień 8.;
- ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą skali Clinical Global Impression (wynik istotny statystycznie (4., 6., i 8. tydzień) na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego odnotowano jedynie w przypadku, gdy ocena była wykonywana przez lekarza);
- analiza chodu, oceniana przez: średnią wartość długości kroku, średnią wartość rytmu, średnią wartość szybkości, 6-minutowy testu chodu, tydzień 8.

Ponadto, wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox®, uzyskano również dla następujących punktów końcowych, ocenianych w 12. tygodniu badania:

- ocena napięcia mięśniowego, wyrażona jako zmiana pola pod krzywą (AUC) w stosunku do wartości wyjściowej w MAS;
- ocena napięcia mięśniowego przeprowadzona dla podgrupy pacjentów charakteryzujących się wyjściowym wynikiem w skali AS  $\geq 3$ ;

- ocena nadmiernej aktywności mięśni za pomocą częstotliwości skurczy zgłaszanych przez pacjentów;
- ocena ciężkości hipertonii w 7-punktowej skali Likerta;
- ocena zakresu ruchu za pomocą aktywnego zgięcia grzbietowego w kostce (AROM);
- ocena jakości chodu w stosunku do wartości wyjściowej;
- ocena natężenia bólu za pomocą skali VAS.

## 2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące struktury modelu, zakresu uwzględnionych informacji, źródła parametrów oraz przyjęte wartości parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości).

### 2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A uzupełniającej obecne leczenie (rehabilitacja wspomagana farmakoterapią) oraz obecnej formy terapii (rehabilitacja wspomagana farmakoterapią). Ocenę ekonomiczną przeprowadzono wykorzystując metodę użyteczności kosztów, co wynika ze stwierdzenia w analizie klinicznej istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapii pomiędzy grupą otrzymującą toksynę botulinową typu A, a grupą nieleczoną tym lekiem (zaobserwowano różnice na korzyść grupy otrzymującej toksynę botulinową). Analizę oparto na założeniach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”, badania klinicznego Kaji 2010 trwającego 12 tygodni oraz obserwacji odpowiedzi po kolejnych podaniach toksyny botulinowej typu A, których odzwierciedleniem jest zapis w ChPL mówiący o zbliżonej odpowiedzi po ponownym leczeniu (str. 29).<sup>\*</sup> Badanie Kaji 2010 jest jedynym opublikowanym badaniem preparatu Botox® (badanie rejestracyjne), w którym podano udziały pacjentów u których zaobserwowano spadek spastyczności w skali MAS $\geq$ 1 w stosunku do wartości wyjściowych (dane z ChPL), co jest zgodne z kryterium kontynuowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym.

### 2.2 Populacja

Zgodnie z zapisem programu lekowego do leczenia włączani są pacjenci z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego. Przyjęte w modelowaniu odsetki odpowiedzi pochodzą z badania Kaji 2010.

---

<sup>\*</sup> Wyniki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych z zakresu neurologii, przeprowadzonej na Spotkaniu Rady Ekspertów w Krakowie 4 grudnia 2015 również wskazują na podobną, ewentualnie wyższą w stosunku do pierwszego podania skuteczność kolejnych podań toksyny botulinowej typu A

W związku z faktem, iż program lekowy zakłada maksymalny czas leczenia równy 4 lata, zaś dawkowanie nie jest uzależnione od masy, w modelu nie uwzględniano tych parametrów.

### 2.3 Opis technologii opcjonalnych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza kliniczna, powinna zawierać opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r.\* o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (tj. technologii opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych, technologie opcjonalne, stosowane obecnie we wnioskowanym wskazaniu obejmują:

- rehabilitację;
- leki przeciwspastyczne podawane doustnie;
- leki przeciwspastyczne podawane dokanałowo w pompie;
- leki podawane miejscowo.

W Analizie weryfikacyjnej AOTM, dotyczącej objęcia refundacją leku Botox® (toksyna botulinowa typu A) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, nie wykazano żadnego sposobu leczenia (technologii medycznej), które w rzeczywistej praktyce może zostać zastąpione przez Botox®. Ekspertcy opiniowali, że wnioskowana technologia nie zastąpi częściowo lub całkowicie innej technologii medycznej i stanowi uzupełnienie dotychczas stosowanego leczenia. Jako

---

\* **procedura medyczna** – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne

najskuteczniejszą metodę leczenia eksperci wskazali rehabilitację lub rehabilitację w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym preparatami toksyny botulinowej typu A.<sup>2</sup> Informacje przedstawione powyżej odnoszą się również do wnioskowanego wskazania.

Agencja Oceny Technologii Medycznych we Analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją Leku Dysport® (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) z dnia 23 sierpnia 2013 powołuje się na opinie ekspertów klinicznych,\* którzy jako obecną praktykę terapeutyczną wskazują rehabilitację medyczną w postaci:

- kinezyterapii;
- fizykoterapii;
- masażu leczniczych;
- mobilizacji;
- hydroterapii;
- terapii zajęciowej.

Obecna praktyka terapeutyczna jest tożsama z postępowaniem zalecanym w wytycznych i rekomendacjach klinicznych i ma zastosowanie zarówno w kończynie górnej, jak i dolnej.

Zgodnie z aktualną praktyką rehabilitacja stanowi podstawę leczenia spastyczności poudarowej i jest dostępna dla pacjentów w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu rehabilitacji leczniczej (warunki zawierania i realizacji umów określone Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.).<sup>3</sup>

Zgodnie z zapisami zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, stosowanie doustnych leków przeciw spastyczności jest zalecane w przypadku spastyczności uogólnionej. Najczęściej stosowane substancje z tej grupy to: diazepam (padaczka, drgawki inne niż określone w ChPL), klonazepam (padaczka), tetrazepam, tizanidyna (stwardnienie rozsiane), tolperyzon, dantrolen, chlormezanon oraz metokarbamol.<sup>2</sup> Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66), żaden z wyżej wymienionych produktów leczniczych nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.<sup>4</sup>

Leczenie dokanałowe (najczęściej stosowanym preparatem jest dooponowy baklofen) jest zalecane w przypadku zaawansowanej spastyczności, odpornej na inne formy terapii.

---

\* Dr hab. n. med. Piotr Majcher Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej (woj. lubelskie), prof. dr hab. Krystyna Książopolska-Orłowska Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej oraz anonimowy ekspert.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku 1 do Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2013 r., pompa baklofenowa jest refundowana w ramach wskazania: leczenie spastyczności opornej na leczenie farmakologiczne.<sup>5</sup> Ze względu na brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu (leczenie dooponowe stosuje się na innym etapie leczenia niż toksynę botulinową (po wyczerpaniu wszystkich innych opcji leczenia), leczenie dokanałowe pompą baklofenową nie stanowi alternatywnej opcji terapeutycznej dla preparatu Botox®.

Według wytycznych klinicznych, w przypadku spastyczności zogniskowanej (w tym w obrębie kończyny dolnej), gdy powoduje ona ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego. Wszystkie wytyczne rekomendują zastosowanie toksyny botulinowej typu A, a wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów z 2012 roku wskazują również na możliwość zastosowania dożylniej iniekcji alkoholu lub fenolu wówczas, gdy brak jest możliwości wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii Prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz (opinia przedstawiona w analizie weryfikacyjnej AOTM), fenol i alkohol nie są stosowane w Polsce ze względu na ryzyko martwicy mięśni i bólu z dysestezjami.<sup>2</sup> Ponadto, ani alkohol, ani fenol nie pojawiają się też w innych wytycznych (jedynie w szkockich wytycznych pojawia się wzmianka o niedostatecznych dowodach na potwierdzenie skuteczności tej terapii). Powyższe argumenty sprawiają, że fenol i alkohol nie stanowią w niniejszej analizie komparatorów dla preparatu Botox®.

Spośród leków stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej, jedynie toksyna botulinowa typu A – preparat Botox®, jest zarejestrowana w tym wskazaniu. Pozostałe dostępne preparaty toksyny botulinowej typu A nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu. Żaden lek nie jest w tym wskazaniu refundowany w Polsce.

Podsumowując – mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności ogniskowej oraz zarejestrowane wskazania, komparatorem dla preparatu Botox® w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej jest obecne leczenie stosowane w warunkach polskich tj. rehabilitacja wspomagana farmakoterapią.

## 2.4 Perspektywa

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie (doustne leki miorelaksujące) z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

## 2.5 Opis modelu

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model w postaci arkusza Microsoft Office Excel, umożliwiający porównanie efektywności kosztowej stosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu w ramach wnioskowanego programu lekowego i obecnie stosowanego leczenia opartego na rehabilitacji i w części przypadków uzupełnionego doustnymi środkami przeciwspastycznymi (baklofenem i tyzanidyną). Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).\*

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu, do programu włączani są dorośli pacjenci po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu z udokumentowanym wypisem ze szpitala, z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (program zakłada włączanie pacjentów z wynikiem MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego. Podanie leku uzależnione jest od zakwalifikowania pacjenta do rehabilitacji, przy czym pacjent musi zostać poddany rehabilitacji co najmniej dwukrotnie w ciągu roku leczenia. Lekarz prowadzący określa czas trwania terapii; zalecany czas leczenia to 2 lata z możliwością przedłużenia do maksymalnie 4 lat. Leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat (lub do 12 podań w okresie do 4 lat). Przy dwukrotnym braku odpowiedzi na następujące po sobie podania leku, zdefiniowanej jako spadek napięcia mięśniowego o  $\geq 1$  punkt w skali Ashwortha/MAS względem wartości wyjściowych, pacjent zostaje wyłączony z programu.

Zdefiniowano następujące stany w modelu:

- ODP+U – stan, w którym pacjenci wchodzą do modelu, w stanie tym pacjenci odpowiadają na leczenie zgodnie z obserwacjami z 12 tygodni badania Kaji 2010;

---

\* Nie modelowano kosztów rehabilitacji, gdyż są one takie same bez względu na linię leczenia. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 2.6.



- ODP – stan „trwałej odpowiedzi na leczenie”, stan przejściowy w którym utrzymuje się spadek spastyczności (bez podania preparatu Botox® w przypadku linii toksyny botulinowej);
- B01 – stan, do którego wchodzi pacjent, który po raz pierwszy nie odpowiedział na leczenie (stan zdefiniowany tylko dla linii toksyny botulinowej);
- S. BO – stan utrzymującej się spastyczności, wykluczony jest powrót do leczenia toksyną botulinową typu A (Botox®), możliwe są tylko przejścia w ramach leczenia standardowego (w tym uzyskanie odpowiedzi);
- Zgon.

Zgodnie z obserwacjami z badania Kaji 2010 pacjent mógł uzyskać odpowiedź i ją utrzymać do końca trwania cyklu (tzw. trwała odpowiedź), uzyskać odpowiedź, a następnie ją stracić lub w ogóle nie uzyskać odpowiedzi. Założono, że pacjenci, którzy uzyskali „trwałą odpowiedź” w jakimkolwiek cyklu utrzymują odpowiedź przez cały kolejny cykl, przy czym w cyklu tym nie otrzymują toksyny botulinowej typu A. Chorzy, którzy w dwóch kolejnych cyklach nie uzyskali odpowiedzi są wyłączeni z programu bez możliwości ponownego włączenia; przyjęto, że są oni odtąd leczeni i odpowiadają na leczenie w identyczny sposób jak grupa od początku leczona standardowo. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie a następnie utracili odpowiedź (w czasie krótszym niż 12-17 tygodni) pozostają w programie i otrzymują kolejne podania leku w każdym cyklu, do czasu dwukrotnego braku odpowiedzi (na kolejne podania) – wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w tym stanie, będącym odzwierciedleniem obserwacji z 12 tygodni badania Kaji 2010 (tygodnie 12-17 modelowano, opis poniżej).

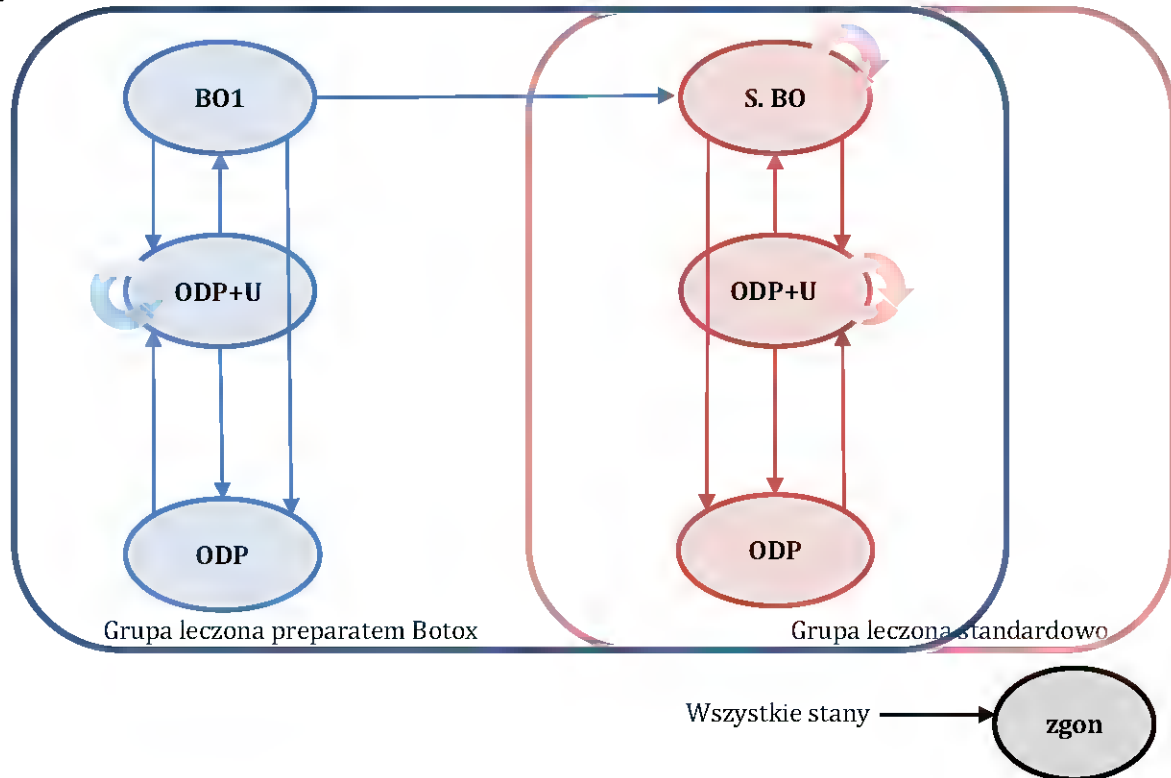
Pacjenci leczeni standardowo także mogą uzyskać „trwałą odpowiedź” (przedłużenie odpowiedzi z cyklu w którym ją zaobserwowano do końca kolejnego cyklu), pozostawać w stanie trwającej spastyczności lub doświadczyć a następnie utracić poprawę stanu zdrowia w czasie jednego cyklu (w czasie krótszym niż 12-17 tygodni). Nie otrzymują oni jednak toksyny botulinowej, przez co liczba stanów w których mogą przebywać jest zredukowana do 4 (brak rozdzielenia możliwości uzyskania odpowiedzi w ramach leczenia w programie lekowym i poza nim, brak konieczności wydzielenia stanu pozwalającego na zliczenie braku odpowiedzi).

Pacjent w każdym z rozważanych w modelu stanów zdrowia może umrzeć z powodów związanych z udarem mózgu: ryzyko zgonu obliczono jako średnią ważoną dla udaru niedokrwiennego i krwotocznego (przyjęto stosunek częstości obu typów udaru na odpowiednio 9:1) na podstawie krzywych przeżycia dla populacji polskiej, opublikowanych w Niewada 2013.<sup>6</sup>

Przyjęto, że każdy cykl trwa 17,3 tygodnia, co wynika z podzielenia roku (52 tygodnie) na 3 okresy, związane z maksymalną częstością podania leku w programie. Okres obserwacji w badaniu Kaji 2010 wynosił 12 tygodni, w związku z czym konieczne jest modelowanie skuteczności leczenia w okresie 12-17 tygodnia każdego cyklu – w analizie podstawowej

przyjęto metodę przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*, LOCF), w analizie wrażliwości testowano także spadek odpowiedzi do 0% w 17. tygodniu leczenia w obu analizowanych grupach. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu.



**ODP+U:** stan, w którym pacjenci wchodzi do modelu, do którego wracają ze stanu ODP tj. „trwałej odpowiedzi” i do którego mogą powrócić ze stanu BO1, tj. pierwszego braku odpowiedzi na leczenie; w stanie tym pacjenci odpowiadają na leczenie zgodnie z obserwacjami z 12 tygodni badania Kaji 2010; **ODP:** stan „trwałej odpowiedzi”, wchodzi do niego pacjenci którzy po 12-17 tygodniach od podania leku utrzymali odpowiedź; stan przejściowy, w którym utrzymuje się spadek spastyczności, w kolejnym cyklu pacjenci przechodzą do stanu ODP+U; **BO1:** stan, do którego wchodzi pacjenci, którzy po raz pierwszy nie odpowiedzieli na leczenie; możliwe z niego jest zarówno przejście do odpowiedzi w programie (do stanów ODP+U oraz ODP) jak i ponowny brak odpowiedzi, co powoduje wyłączenie pacjenta z programu; **S. BO:** stan utrzymującej się spastyczności, wykluczony jest powrót do leczenia toksyną botulinową typu A, możliwe są tylko przejścia w ramach leczenia standardowego (w tym uzyskanie odpowiedzi). Na niebiesko zaznaczono stany dotyczące wyłącznie leczenia w ramach programu lekowego, na czerwono stany dotyczące zarówno programu lekowego jak i leczenia standardowego (pacjenci po wyłączeniu z programu lekowego leczeni są i odpowiadają na leczenie w identyczny sposób jak pacjenci od początku leczenia standardowego). Z każdego stanu możliwe jest przejście do stanu „zgon”.

### 2.5.1 Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania przeprowadzone w celu sparametryzowania analizy użyteczności kosztów. Wszystkie parametry oprócz prawdopodobieństwa zgonu modelowano na podstawie udziałów pacjentów osiągających poprawę w zakresie spastyczności wyrażoną jako  $MAS \geq 1$  w stosunku do wartości wyjściowych, zgodnie z obserwacjami z badania Kaji 2010. Dane te, opublikowane w ChPL preparatu Botox®, i zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Udziały pacjentów u których obserwowano odpowiedź w badaniu Kaji 2010.

Tydzień	Toksyna botulinowa typu A (Botox®)		Leczenie standardowe	
	Pacjenci z odpowiedzią (zmiana MAS $\geq 1$ )	Pacjenci bez odpowiedzi (zmiana MAS $< 1$ )	Pacjenci z odpowiedzią (zmiana MAS $\geq 1$ )	Pacjenci bez odpowiedzi (zmiana MAS $< 1$ )
1	52,6%	47,4%	38,7%	61,3%
4	67,9%	32,1%	30,6%	69,4%
6	68,4%	31,6%	36,1%	63,9%
8	66,7%	33,3%	32,8%	67,2%
12	44,4%	55,6%	34,4%	65,6%
17*	44,4%/0,0%	55,6%/100,0%	34,4%/0,0%	65,6%/100,0%

\* Wartości modelowane, analiza podstawowa: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF), analiza wrażliwości: założenie odpowiedzi na poziomie 0% w obu grupach.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie ODP+U, wyrażającym bezpośrednio zmiany stanu pacjentów w zakresie spastyczności mierzone jako  $MAS \geq 1$ , obserwowane w czasie 12 tygodni terapii toksyną botulinową typu A (Botox®) lub placebo w badaniu Kaji 2010.

Przyjęto, że w każdym cyklu prawdopodobieństwa przejść są takie same jak w pierwszym cyklu. Podejście takie zgodne jest zarówno z zapisem w ChPL mówiącym o zbliżonej odpowiedzi po ponownym podaniu toksyny botulinowej typu A (str. 29) jak i wynikami ankiety skierowanej do ekspertów (informacje uzyskane podczas Spotkania Rady Ekspertów wskazują, że odpowiedź po kolejnym podaniu toksyny botulinowej jest taka sama, ewentualnie wyższa niż przy pierwszym podaniu).\*

Wartości prawdopodobieństwa wynikające z badania Kaji 2010 skorygowano o prawdopodobieństwo zgonu. Ostateczne wartości matrycy przejść przedstawiono w aneksie 5.

\* Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej; Kraków 04.12.2015

### 2.5.1.1 Pierwszy brak odpowiedzi na leczenie/ponowny brak odpowiedzi na leczenie (utrzymująca się spastyczność)

Stan związany z pierwszym brakiem odpowiedzi na leczenie (BO1) wyodrębniono jedynie w przypadku grupy otrzymującej toksynę botulinową typu A (Botox®), co jest związane z zapisem wnioskowanego programu lekowego zakładającym wykluczenie pacjenta z leczenia po dwukrotnym braku odpowiedzi definiowanej jako spadek spastyczności wyrażonej jako  $MAS \geq 1$ . Kolejny (tj. w następnym podaniu leku) brak odpowiedzi uniemożliwia więc dalszy udział w programie i podanie toksyny botulinowej typu A (preparatu Botox®); nie ma także możliwości powrotu do programu w cyklach następnych. Oznacza to, że pacjenci, którzy zaczęli leczenie w programie ale dwukrotnie nie odpowiedzieli na podanie leku przez co znaleźli się w stanie „ponownego braku odpowiedzi na leczenie” (S. BO), są odtąd leczeni i odpowiadają na leczenie w identyczny sposób jak grupa od początku leczona standardowo.

Pacjenci w stanie BO1 w linii toksyny botulinowej typu A otrzymują podanie leku, w stanie S. BO nie mają już takiej możliwości.

Każde przejście do stanów związanych z brakiem odpowiedzi na leczenie modelowano w ten sam sposób, poprzez wartość minimalnego udziału pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi w czasie 12 tygodni badania Kaji 2010 (tj. 100% - maksymalny udział pacjentów z odpowiedzią). W analizie wrażliwości testowano także wpływ maksymalnego braku odpowiedzi zaobserwowanego w badaniu Kaji 2010 (dla linii toksyny botulinowej typu A prawdopodobieństwo braku odpowiedzi równe 55,6%, dla linii leczenia standardowego 69,4%). Przyjęte wartości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Wartości prawdopodobieństw przejść do stanów związanych z brakiem odpowiedzi.

Przejście do stanu	Toksyna botulinowa typu A (Botox®)	Leczenie standardowe
BO 1	31,6%	nie dotyczy
BO 1 -> S. BO	31,6%	nie dotyczy
S. BO	61,3%*	

\* W przypadku grupy początkowo leczonej toksyną botulinową typu A wartość dotyczy pacjentów, którzy dwukrotnie nie odpowiedzieli na podanie leku.

### 2.5.1.2 Uzyskanie „trwałej odpowiedzi na leczenie” (zmniejszenie spastyczności)

Stan uzyskania „trwałej odpowiedzi na leczenie” (ODP) wynika z możliwości utrzymania odpowiedzi w kolejnym cyklu w stosunku do tego, w którym zaobserwowano spadek spastyczności wyrażony jako  $MAS \geq 1$  po podaniu toksyny botulinowej typu A (preparatu

Botox®). Pacjenci w tym stanie nie otrzymują toksyny botulinowej typu A (założenie oparte na informacjach uzyskanych w czasie Spotkania Rady Ekspertów).

W linii leczonej toksyną botulinową typu A rozróżniono przejście do tego stanu wynikające z leczenia toksyną botulinową typu A oraz wynikające z „samoistnej” poprawy stanu pacjentów leczonych standardowo. W linii leczonej standardowo istnieje tylko drugi z wymienionych stanów.

Stan ten jest stanem przejściowym, tzn. pacjenci mogą w nim przebywać tylko przez jeden cykl, a w kolejnym przechodzą do stanu obrazującego uzyskanie a następnie utratę poprawy spastyczności w ciągu 12-17 tygodni zgodnie z badaniem Kaji 2010 (możliwe jest także przejście do stanu zgon). Wprowadzenie stanu „trwałej odpowiedzi” wynika jednocześnie z obserwacji utrzymującej się odpowiedzi po ponad 12 tygodniach od podania leku (w badaniu Kaji 2010), braku danych dotyczących szybkości utraty tej odpowiedzi w późniejszym okresie (pacjenci tacy mogą tracić odpowiedź wolniej) oraz informacji uzyskanych od ekspertów, stwierdzających, że nie obserwuje się w praktyce wyleczenia pacjentów po udarze, ale jednocześnie nie podaje się kolejnych dawek toksyny botulinowej typu A u chorych, którzy utrzymali odpowiedź na poprzednie podanie.

Ze względu na brak danych dla 17. tygodnia obserwacji wartość prawdopodobieństwa przejścia do tego stanu modelowano na dwa sposoby: w analizie podstawowej poprzez przeniesienie ostatniej obserwacji (LOCF) odpowiedzi z badania Kaji 2010, w analizie wrażliwości modelowano także 0% prawdopodobieństwo, co prowadzi w praktyce do „usunięcia” tego stanu z modelu. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wartości prawdopodobieństw przejść do stanów „trwałej odpowiedzi na leczenie”.

Przejście do stanu	Toksyna botulinowa typu A (Botox®)	Leczenie standardowe
ODP - analiza podstawowa	44,4%	34,4%
ODP - analiza wrażliwości	0%	0%

### 2.5.1.3 Uzyskanie nietrwałej odpowiedzi na leczenie

Stan ten (ODP+U) odzwierciedla zmiany spastyczności wśród pacjentów obserwowanych przez 12 tygodni w badaniu Kaji 2010 – pacjenci najpierw uzyskują poprawę, po czym część z nich ją traci, zgodnie z odsetkami przedstawionymi na początku rozdziału. Pacjenci w tym stanie w grupie toksyny botulinowej otrzymują lek; uzyskanie odpowiedzi, nawet jeśli nie jest ona utrzymana do końca cyklu, jest warunkiem kolejnego podania (z zastrzeżeniem sytuacji opisanej w 2.5.1.1, tj. jednokrotnego braku odpowiedzi na leczenie).

Chorzy wchodzą do modelu w stanie ODP+U; prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie wynika z prawdopodobieństwa „trwałej odpowiedzi” lub braku odpowiedzi (wartość prawdopodobieństwa stanowi dopełnienie do 100%). Możliwy jest także powrót do stanu ODP+U ze stanu „trwałej odpowiedzi” lub (pierwszego) braku odpowiedzi. W każdym przypadku wartość prawdopodobieństwa jest taka sama (patrz tabela poniżej).

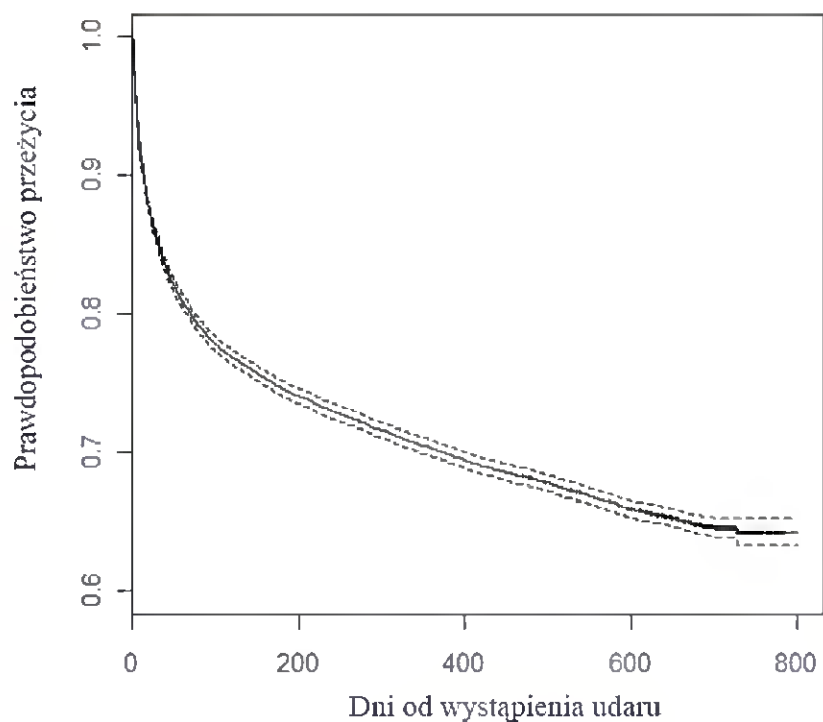
Tabela 5. Wartości prawdopodobieństw przejść do stanów uzyskania nietrwałej odpowiedzi na leczenie.

Przejście do stanu	Toksyna botulinowa typu A (Botox®)	Leczenie standardowe
ODP+U - analiza podstawowa	24,0%	4,3%
ODP+U - analiza wrażliwości	68,4%	38,7%

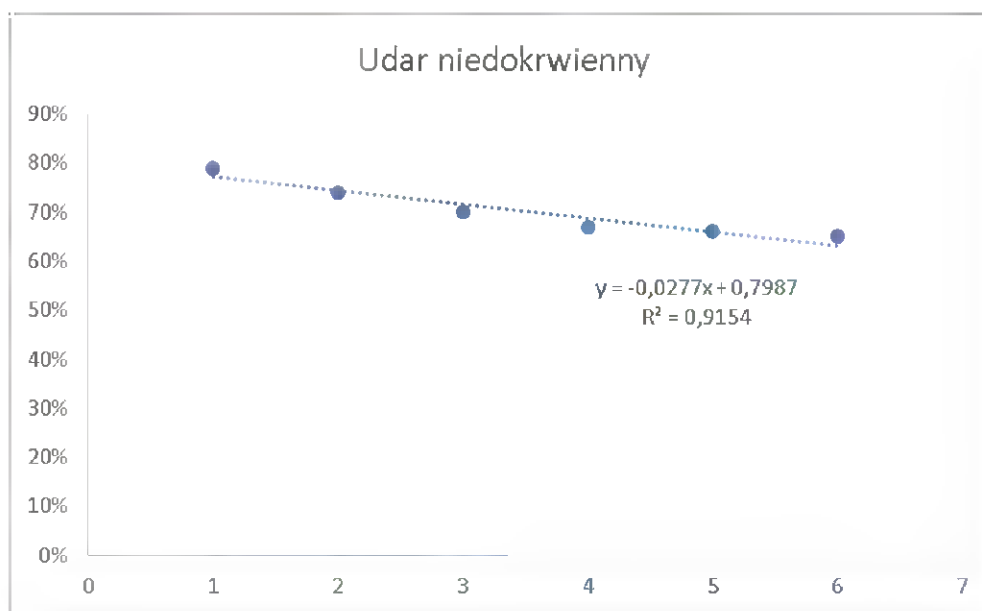
#### 2.5.1.4 Zgon

Wszystkie powyżej opisane wartości prawdopodobieństwa, wynikające z badania Kaji 2010, skorygowano o wartość prawdopodobieństwa zgonu dla polskiej populacji po udarze niedokrwiennym lub krwotocznym, oszacowanego przy wykorzystaniu metody regresji liniowej na podstawie danych zamieszczonych w Niewada 2013.<sup>6</sup> Pod uwagę brano wyłącznie okres od 3. miesiąca po udarze (co odpowiada zapisowi jednego z kryteriów kwalifikacyjnych programu lekowego). Przyjęto stosunek częstości udaru niedokrwiennego do krwotocznego odpowiednio 9:1. Średnią wartość prawdopodobieństwa zgonu, identyczną dla każdego stanu wyróżnionego w modelu, oszacowano na 2,66% na cykl. Rysunki poniżej przedstawiają oryginalne krzywe śmiertelności poudarowej z Niewada 2013<sup>6</sup> oraz regresję liniową obliczoną na podstawie wyekstrahowanych danych.

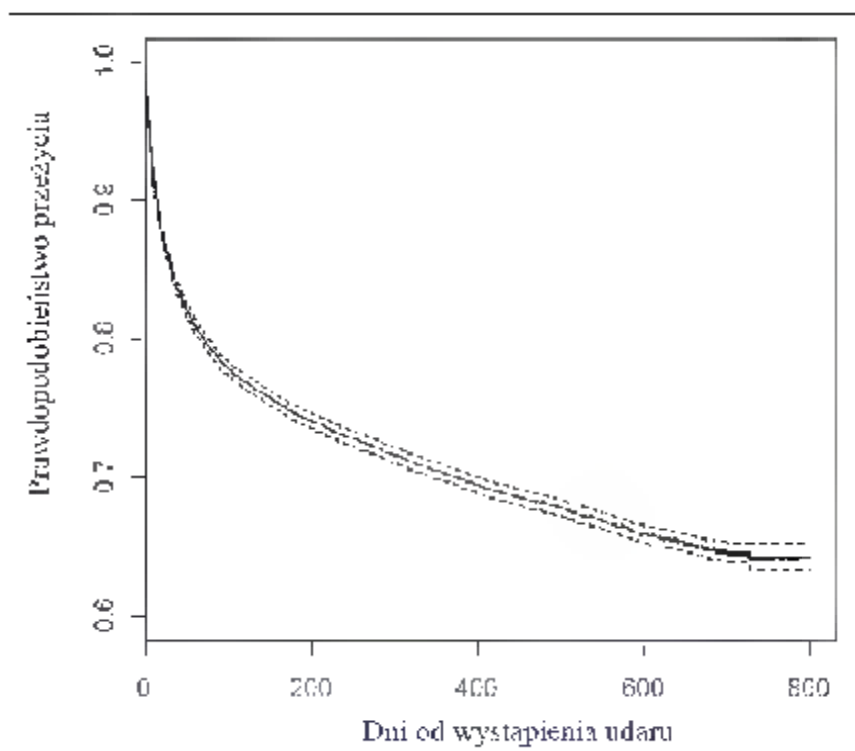
Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca prawdopodobieństwo przeżycia chorych z udarem niedokrwiennym wg Niewada 2013.<sup>6</sup>



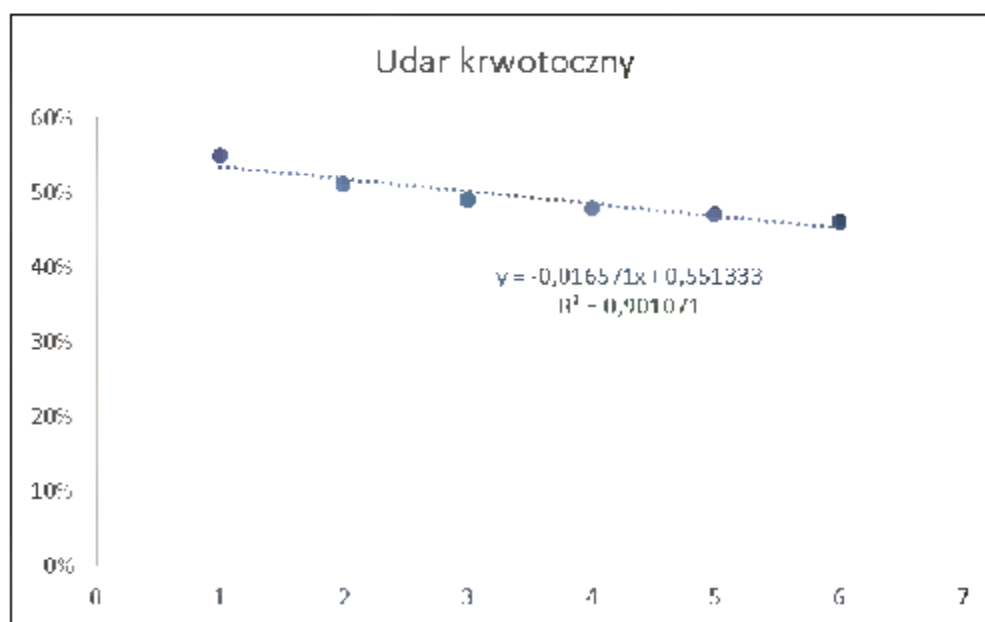
Rysunek 3. Model regresji liniowej dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z udarem niedokrwiennym.



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca prawdopodobieństwo przeżycia chorych z udarem krwotocznym wg Niewada 2013.<sup>6</sup>



Rysunek 5. Model regresji liniowej dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z udarem krwotocznym.





## 2.5.2 Wartości użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia we wnioskowanym wskazaniu są bardzo ograniczone. Wynika to przede wszystkim ze złożoności problemu tj. spastyczność w obrębie kończyny dolnej jest jednym z wielu powikłań występujących u pacjentów z udarem i bardzo trudno jest oszacować, wpływ leczenia zmniejszającego spastyczność na jakość życia pacjentów. Przegląd wartości użyteczności oraz selekcję badań opisano w aneksie 2. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano jedynie 2 badania, jednak dane z tych badań były niewystarczające do parametryzacji modelu. Stąd wartości użyteczności w modelu parametryzowano na podstawie nieopublikowanych danych z badania REFLEX, dostarczonych przez wnioskodawcę (NCT01575054).<sup>7</sup> Oszacowano, że pacjenci z utrzymującą się spastycznością mają średnią wartość użyteczności stanu zdrowia na poziomie 0,47. Spadek spastyczności o co najmniej 1 pkt w skali MAS związany jest ze wzrostem wartości użyteczności o 0,079, dając wartość 0,55 (w analizie podstawowej).

Wartość tę, ze względu na ograniczone dane literaturowe (brak danych pozwalających na oszacowanie zmienności tego parametru), testowano w analizie wrażliwości w szerokim zakresie zmienności  $\pm 25\%$ .

Ostateczne wartości użyteczności przyjęte w modelu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wartości użyteczności przyjęte w modelu.

	Utrzymująca się spastyczność	Poprawa w zakresie spastyczności (wzrost MAS $\geq$ 1)		
		Wartość podstawowa	Wartość minimalna (-25%)	Wartość maksymalna (+25%)
Wartość inkrementu użyteczności	0,00	0,079	0,059	0,099
Przyjęta wartość użyteczności	0,47	0,55 (tj. 0,47+0,079)	0,53 (tj. 0,47+0,059)	0,57 (tj. 0,47+0,099)

## 2.6 Dane kosztowe

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (Botox®, baklofen podawany doustnie, tyzanidyna);
- podaniem leku Botox® w programie lekowym;
- monitorowaniem leczenia (koszty monitorowania w ramach programu i poza programem są sobie równe).

Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii toksyną botulinową typu A (Botox®),<sup>1</sup> koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy.

W analizie pominięto koszty rehabilitacji, opierając się na opinii ekspertów, że nie stanowi ona czynnika różnicującego lub warunkującego odmienne leczenie pacjentów po udarze (tj. bez względu na cel prowadzonej rehabilitacji, wszyscy pacjenci otrzymują podobne świadczenia, niezależnie od leczenia toksyną botulinową lub stopnia spastyczności w kończynie dolnej).\*

## 2.6.1 Koszt substancji czynnych

### 2.6.1.1 Botox® (toksyna botulinowa typu A)

Koszty toksyny botulinowej typu A (preparat Botox®) szacowano w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę. Dla podstawowego wariantu przyjęto cenę [REDACTED]

Zużycie leku szacowano w oparciu o dawkowanie zapisane we wnioskowanym programie lekowym:

- Zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej obejmującej staw skokowy wynosi dla jednej kończyny 300 j. podzielonych pomiędzy 3 mięśnie;
- Maksymalna dawka jednorazowa wynosi 300 j., lek podaje się wielopunktowo w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego:
  - mięsień brzuchaty łydki, głowa przyśrodkowa 75 j., 3 miejsca;
  - mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 75 j., 3 miejsca;
  - mięsień płaszczkowaty, 75 j., 3 miejsca;
  - mięsień piszczelowy tylny 75 j., 3 miejsca;
- Częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni.

W analizie podstawowej przyjęto wielkość jednorazowej dawki równą 250 j., uwzględniając opinię ekspertów klinicznych w zakresie neurologii, wskazujących zakres dawek 200-300 j. jako najczęstszy. W analizie wrażliwości testowano także dawki 200 j. i 300 j.

Podanie leku u kwalifikujących się pacjentów następuje raz na 17,3 tygodnia, co wynika z zapisu wnioskowanego programu lekowego mówiącego o maksymalnie 3 dawkach w ciągu roku w odstępie co najmniej 12 tygodni.

---

\* Ankiety przeprowadzono podczas Spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej, Kraków 04.12.2015. Listę ekspertów biorących udział w Spotkaniu przedstawiono w aneksie 4.



Koszt tyzanidyny oparto na cenie detalicznej preparatu Sirdalud MR zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015. Jest to jedyny preparat tyzanidyny uwzględniony w Obwieszczeniu, mający zarejestrowane wskazanie związane ze zwiększonym napięciem mięśni w następstwie udaru mózgu (należy jednak zwrócić uwagę, że preparat ten nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, a uwzględnione koszty dotyczą wyłączenie perspektywy wspólnej).

Żaden preparat zawierający baklofen podawany doustnie nie jest obecnie refundowany, w związku z czym koszty tego leku oparto na średniej cenie obliczonej na podstawie danych z aptek internetowych oraz indeksu medycyny praktycznej.<sup>9,10,11</sup> Koszty baklofenu uwzględnione są tylko w analizie wykonanej z perspektywy wspólnej.

Dawki i udziały pacjentów przyjmujących poszczególne leki przyjęte w modelu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Farmakoterapia stosowana w leczeniu standardowym.

		Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Cena za mg (perspektywa wspólna)
		Dawkowanie [mg]			Udziały pacjentów przyjmujących lek [%]			
<b>Populacja leczona toksyną botulinową</b>								
Baklofen	Brak spastyczności	20	10	52,5	10%	0%	30%	0,0154 zł
	Spastyczność	30	20	52,5	16%	0%	50%	
	Cykle odpowiedzi i nawracającej spastyczności	25	15	52,5	13%	0%	40%	
Tyzanidyna	Brak spastyczności	8,5	2	15	6%	0%	20%	0,2982 zł
	Spastyczność	9,5	4	15	8%	0%	20%	
	Cykle odpowiedzi i nawracającej spastyczności	9	3	15	7%	0%	20%	
<b>Populacja bez leczenia toksyną botulinową</b>								
Baklofen	Brak spastyczności	30	30	52,5	45%	0%	80%	0,0154 zł
	Spastyczność	52,5	50	60	51%	0%	90%	
	Cykle odpowiedzi i nawracającej spastyczności	41,25	40	56,25	48%	0%	85%	
Tyzanidyna	Brak spastyczności	5	4	15	19%	0%	50%	0,2982 zł
	Spastyczność	6	6	15	23%	0%	50%	
	Cykle odpowiedzi i nawracającej spastyczności	5,5	5	15	21%	0%	50%	

## 2.6.2 Koszty podania leczenia w programie lekowym

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że wszystkie podania toksyny botulinowej typu A (preparatu Botox®) realizowane są w trybie ambulatoryjnym, tak jak w obowiązującym programie dla kończyny górnej „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”. Procedurze przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 - Załącznik nr 1 (1k) do Zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].<sup>12</sup> Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A” (kod 03.0000.357.02) zareportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela poniżej i aneks 1.

Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku w programie lekowym.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
toksyna botulinowa typu A (Botox®)	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00

## 2.6.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym i poza nim są sobie równe, w związku z czym nie różnicują obu linii terapii. Zostały jednak ujęte w modelu, ze względu na chęć podkreślenia zmian dotyczących monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla kończyny dolnej względem bliźniaczego, obowiązującego programu dla kończyny górnej, w którym diagnostyka wykonywana jest w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku. Ponadto, założenia monitorowania leczenia w programie i poza nim opierają się na różnych źródłach, odpowiednio treści wnioskowanego programu lekowego oraz wynikach ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w zakresie neurologii (informacje uzyskane podczas Spotkania Rady Ekspertów).

Założenia dotyczące monitorowania leczenia w programie oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego, w którym wprowadzono konieczność

przeprowadzenia kontroli stanu pacjenta po około 4 tygodniach od podania każdej dawki leku (w obowiązującym programie lekowym dla kończyny górnej monitorowanie stanu zdrowia pacjenta odbywa się tuż przed podaniem leku, przez co koszt diagnostyki jest rozliczany w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu; tylko w przypadku pierwszego podania konieczna jest wizyta kontrolna po 4 tygodniach od podania leku). Przyjęto zatem, że niezmienny zapis narzucający konieczność kontroli bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku wiąże się z kosztami takimi jak w obowiązującym programie lekowym dla kończyny górnej, tj. objętymi kosztami podania leku, natomiast „dodatkowa” wizyta kontrolna prowadzi do powstania odrębnej kategorii kosztów związanych z monitorowaniem, modelowanych poprzez procedurę W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o numerze 5.30.00.0000012 w zakresie neurologii, z częstością wynikającą z założonej częstości podania toksyny botulinowej typu A (Botox®), a więc raz na 17,3 tygodnia.

Założenia dotyczące monitorowania stanu pacjentów poza programem oparto na wynikach ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w zakresie neurologii, którzy stwierdzili że zakres monitorowania leczenia (rodzaj wykonywanych badań) oraz jego częstość (w analizowanym wskazaniu raz na około 4 miesiące) nie różnicuje populacji pacjentów leczonych w programie lekowym i poza nim (informacje uzyskane podczas Spotkania Rady Ekspertów).

Podsumowując, przyjęto, że na każde 17,3 tygodnia przypada jedna wizyta kontrolna modelowana przez procedurę W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o numerze 5.30.00.0000012 w zakresie neurologii, bez względu na to czy pacjent otrzymuje leczenie w ramach programu lekowego czy poza nim.

Koszt jednostkowy monitorowania stanu pacjenta oszacowano na podstawie załącznika 5a (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) do zarządzenia nr 109/2015/BP z dnia 30 grudnia 2015 roku<sup>13</sup> (ujednoczenie zarządzenia nr 79/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku<sup>14</sup> z późniejszymi zmianami) przypisującego procedurze W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o numerze 5.30.00.0000012 7 punktów, oraz wycenie procedury NFZ dla ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych w zakresie neurologii. Ostatecznie przyjęto, iż koszt jednej wizyty monitorującej stan pacjenta wynosi 62,30 zł – patrz tabela poniżej i aneks 1.

Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem stanu pacjentów.

Częstość świadczenia (na 17,3 tygodni)	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego (zł)	Koszt procedury (zł)	Koszt w 1 cyklu (zł) (na 17,3 tygodni)
1	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	8,90	62,30	62,30

## 2.7 Horyzont analizy

Analizę wykonano dla 2- i 4-letniego horyzontu obserwacji, co wynika z zapisów wnioskowanego programu lekowego (podstawowy czas udziału w programie to 2 lata, ale leczenie może zostać wydłużone do maksymalnie 4 lat).

## 2.8 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT.<sup>15</sup> W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

## 2.9 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- Dyskontowanie – wg zaleceń AOTM:<sup>15</sup>
  - 5% dla kosztów i efektów;
  - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
  - Brak dyskontowania kosztów i efektów;



- Parametry kosztowe:
  - Liczba jednostek toksyny botulinowej typu A (Botox®) podawana jednorazowo (wartości graniczne wskazywane najczęściej przez ekspertów klinicznych w zakresie neurologii):
    - 200 j.;
    - 300 j.;
  - Dawki i udziały pacjentów przyjmujących doustny baklofen i tyzanidynę (wartości graniczne wskazywane najczęściej przez ekspertów klinicznych w zakresie neurologii) – ze względu na brak współpłacenia za świadczenia scenariusz analizowany jedynie w przypadku perspektywy wspólnej (brak zmian w stosunku do analizy podstawowej w oszacowaniach przeprowadzanych z perspektywy NFZ):
    - Wartości minimalne zgodnie z tabelą 9 w rozdziale 2.6.1.2;
    - Wartości maksymalne zgodnie z tabelą 9 w rozdziale 2.6.1.2;
  - Częstość monitorowania leczenia poza programem:
    - 2 x w ciągu cyklu (wartość wskazana przez jednego z ekspertów klinicznych w zakresie neurologii);
- Parametry efektywności klinicznej:
  - Prawdopodobieństwo uzyskania „trwałej odpowiedzi”, tj. utrzymującego się do końca kolejnego cyklu spadku spastyczności:
    - 0% („usunięcie” stanu z modelu);
  - Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie (w przypadku grupy leczonej toksyną botulinową pierwszego braku odpowiedzi i stałego braku odpowiedzi tj. wykluczenia z programu):
    - 69,4% w linii leczenia standardowego (najwyższy brak odpowiedzi odnotowany w ciągu 12 tygodni badania Kaji 2010 w grupie otrzymującej leczenie standardowe/placebo), odsetek braku odpowiedzi w linii toksyny botulinowej bez zmian;
    - 55,6% w linii toksyny botulinowej (najwyższy brak odpowiedzi odnotowany w ciągu 12 tygodni badania Kaji 2010 w grupie otrzymującej toksynę botulinową), odsetek braku odpowiedzi w linii leczenia standardowego bez zmian;
  - Prawdopodobieństwo zgonu:
    - 0% (pominięcie parametru związanego ze zgonem);
    - 2,77% (wyższa z rozważanych śmiertelności, odnotowana dla udaru niedokrwienego);
- Horyzont analizy:
  - 17,3 tygodnia (1 cykl) – horyzont zbliżony do obserwacji klinicznych
- Parametry użyteczności:
  - Wartości inkrementu użyteczności dla redukcji spastyczności  $MAS \geq 1$ :

- 75% wartości podstawowej;
- 125% wartości podstawowej.

Tabela 11. Scenariusze analizy wrażliwości w analizie użyteczności kosztów.

Scenariusz	Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		Uzasadnienie
			wartość minimalna	wartość maksymalna	
A1	Dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów i efektów		Zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT <sup>15</sup>
A2			5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów		
A3			brak dyskontowania kosztów i efektów		
B1,B2	Liczba jednostek toksyny botulinowej typu A (Botox®) podawana jednorazowo	250 j.	200 j.	300 j.	Wartości wskazywane najczęściej przez ekspertów klinicznych w zakresie neurologii (informacje uzyskane podczas Spotkania Rady Ekspertów)
C1,C2	Dawki i udziały pacjentów przyjmujących doustny baklofen i tyzanidynę	Mediana	Wartości minimalne	Wartości maksymalne	Zgodnie z tabelą 9 przedstawioną w rozdziale 2.6.1.2; wartości wskazywane najczęściej przez ekspertów klinicznych w zakresie neurologii (informacje uzyskane podczas Spotkania Rady Ekspertów) Ze względu na brak współpłacenia za świadczenia scenariusz analizowany jedynie w przypadku perspektywy wspólnej (brak zmian w stosunku do analizy podstawowej w oszacowaniach przeprowadzanych z perspektywy NFZ). Analiza podstawowa: wartość wskazywana najczęściej przez ekspertów klinicznych w zakresie neurologii;
D1	Częstość monitorowania leczenia poza programem	1 x w czasie cyklu (około 4 miesięcy)	2 x w czasie cyklu (około 4 miesięcy)		Analiza wrażliwości: wartość wskazana przez jednego z ekspertów klinicznych (informacje uzyskane podczas Spotkania Rady Ekspertów)

Scenariusz	Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		Uzasadnienie
			wartość minimalna	wartość maksymalna	
E1	Prawdopodobieństwo uzyskania „trwałej odpowiedzi”, tj. utrzymującego się do końca kolejnego cyklu spadku spastyczności	Toksyna botulinowa typu A: 44,4% Leczenie standardowe: 34,4%	Toksyna botulinowa typu A: 0% Leczenie standardowe: 0%		Analiza podstawowa: przeniesienie ostatniej obserwacji dot. skuteczności leczenia z badania Kaji 2010 (opis w podrozdziale 2.5.1.2) Analiza wrażliwości: przyjęcie minimalnej wartości parametru, „usunięcie” stanu z modelu
F1,F2	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie (w przypadku grupy leczonej toksyną botulinową pierwszego braku odpowiedzi i wykluczenia z programu)	Toksyna botulinowa typu A: 31,6% Leczenie standardowe: 61,3%	Leczenie standardowe: 69,4%	Toksyna botulinowa typu A: 55,6%	Analiza podstawowa: 100% - maksymalna odpowiedź na leczenie w danej grupie obserwowana w badaniu Kaji 2010; Analiza wrażliwości: maksymalny brak odpowiedzi na leczenie w danej grupie obserwowany w czasie 12 tygodni badania Kaji 2010
G1,G2	Prawdopodobieństwo zgonu	2,66%	0% (pominięcie parametru związanego ze zgonem)	2,77%	Analiza podstawowa: średnia ważona dla polskiej populacji po udarze krwotocznym lub niedokrwiennym; Analiza wrażliwości: pominięcie parametru związanego ze zgonem lub wyższa z rozważanych śmiertelności poudarowych (dla udaru niedokrwiennego)
H1,H2	Wartości inkrementu użyteczności dla redukcji spastyczności MAS $\geq$ 1	0,079	0,059	0,099	Wartość inkrementu wynikająca z nieopublikowanych danych z trwającego badania REFLEX, dostarczonych przez wnioskodawcę. Wartość tą, ze względu na ograniczone dane literaturowe, testowano w szerokim zakresie zmienności $\pm$ 25%. Horyzont zbliżony do czasu obserwacji w badaniu klinicznym (1 cykl w modelu ekonomicznym)
I1	Horyzont analizy	2 lub 4 lata	17 tygodni		

## 2.10 Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (preparatu Botox<sup>®</sup>, tj. toksyny botulinowej typu A, stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej (należy zauważyć, że Botox<sup>®</sup>, tj. toksyna botulinowa typu A, stanowi uzupełnienie dotychczas stosowanej terapii, oraz że nie ma obecnie refundowanej technologii opcjonalnej), jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 125 955 zł).

### 3 Wyniki

#### 3.1 Analiza podstawowa

##### 3.1.1 Horyzont 2-letni

##### 3.1.1.1 Wariant nieuwzględniający RSS

W wariantcie nieuwzględniającym instrumentów dzielenia ryzyka, analiza podstawowa wykazała, że prowadzenie leczenia toksyną botulinową typu A (preparatem Botox®) w warunkach wnioskowanego programu lekowego jest droższe od leczenia standardowego zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,03. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie dwuletnim został oszacowany na poziomie 329 633,96 zł/QALY dla perspektywy NFZ oraz 318 296,19 zł/QALY dla perspektywy wspólnej.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 2-letnim, analiza bez RSS.

Parametr	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
Perspektywa NFZ						
Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	329 633,96 zł	314,63 zł
	Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
	Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
	Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
	Koszty baklofenu i tyzanidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>9 681,29 zł</b>	<b>359,04 zł</b>	<b>9 322,25 zł</b>			
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>0,94</b>	<b>0,92</b>	<b>0,03</b>			
Perspektywa wspólna						
Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	318 296,19 zł	346,10 zł
	Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
	Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
	Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
	Koszty baklofenu i tyzanidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>9 838,67 zł</b>	<b>837,06 zł</b>	<b>9 001,61 zł</b>			



### 3.1.2 Horyzont 4-letni

#### 3.1.2.1 Wariant nieuwzględniający RSS

W wariantcie nieuwzględniającym instrumentów dzielenia ryzyka, analiza podstawowa wykazała, że prowadzenie leczenia toksyną botulinową typu A (preparatem Botox®) w warunkach wnioskowanego programu lekowego jest droższe od leczenia standardowego zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,05. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie czteroletnim został oszacowany na poziomie 329 633,96 zł/QALY dla perspektywy NFZ oraz 290 973,70 zł/QALY dla perspektywy wspólnej.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 4-letnim, analiza bez RSS.

Parametr	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
Perspektywa NFZ						
Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	329 633,96 zł	345,31 zł
	Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
	Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
	Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
	Koszty baklofenu i tyzanidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>14 790,95 zł</b>	<b>665,49 zł</b>	<b>14 125,46 zł</b>			
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>1,69</b>	<b>1,64</b>	<b>0,05</b>			
Perspektywa wspólna						
Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	290 973,70 zł	384,61 zł
	Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
	Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
	Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
	Koszty baklofenu i tyzanidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>15 071,86 zł</b>	<b>1 554,62 zł</b>	<b>13 517,24 zł</b>			
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>1,69</b>	<b>1,64</b>	<b>0,05</b>			



### 3.1.2.2 Wariant uwzględniający RSS

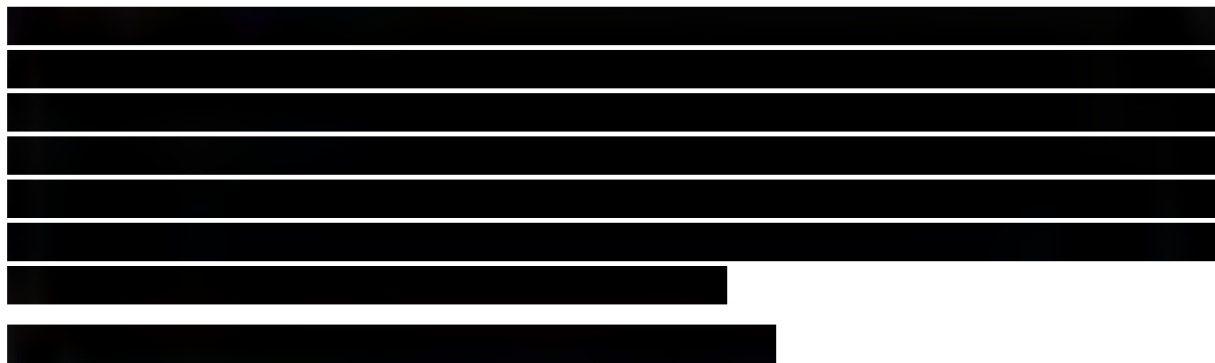


Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 4-letnim, analiza z RSS.

Parametr		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
Perspektywa NFZ						
Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	██████	██████	██████		
	Podanie leku w programie	██████	██████	██████		
	Monitorowanie w programie	██████	██████	██████		
	Monitorowanie poza programem	██████	██████	██████	██████	██████
	Koszty baklofenu i tyzanidyny	██████	██████	██████		
	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	██████	██████	██████		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>		██████	██████	██████		
Perspektywa wspólna						
Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	██████	██████	██████		
	Podanie leku w programie	██████	██████	██████		
	Monitorowanie w programie	██████	██████	██████		
	Monitorowanie poza programem	██████	██████	██████	██████	██████
	Koszty baklofenu i tyzanidyny	██████	██████	██████		
	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	██████	██████	██████		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>		██████	██████	██████		

## 3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości oceniającej wpływ najważniejszych parametrów na wyniki modelu. Określenia „minimalny” i „maksymalny” w opisach poszczególnych parametrów odnoszą się do zakresów zmienności opisanych w rozdziałach 2.1 – 2.8 i podsumowanych w rozdziale 2.9. (a nie do zakresu wszystkich teoretycznie możliwych wartości).

### 3.2.1 Horyzont 2-letni

#### 3.2.1.1 Wariant nieuwzględniający RSS

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują, że terapia toksyną botulinową typu A (preparatem Botox®) prowadzona zgodnie z wnioskowanym programem lekowym jest droższa niezależnie od przyjętych założeń. Największą wartość współczynnika kosztów-efektywności z perspektywy NFZ oszacowano dla założeń scenariusza zakładającego wysoki odsetek braku odpowiedzi w grupie toksyny botulinowej (446 352,54 zł/QALY, scenariusz F2), zaś z perspektywy wspólnej dla scenariusza zakładającego zerowe prawdopodobieństwo uzyskania „trwałej odpowiedzi” (432 628,35 zł/QALY, scenariusz E1). Innymi parametrami w dużym stopniu wpływającymi na wartość ICER (zmiana o ponad 10% w stosunku do założeń scenariusza podstawowego) są liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo, maksymalne dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzanidynę oraz zmiany wartości użyteczności (w żadnym przypadku zmiany w stosunku do podstawowej wartości ICER nie przekroczyły 40%). Warto zauważyć, że bez względu na założenia scenariuszy terapia z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (Botox®) jest skuteczniejsza od leczenia standardowego.

Dodatkowy scenariusz wnioskowany przez analityków AOTMiT, skracający horyzont analizy do czasu zbliżonego do obserwacji klinicznej (1 cykl leczenia), wskazuje, że skrócenie horyzontu analizy znacząco podwyższa wartość ICER/QALY – scenariusz I1.

Założenia oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie dwuletnim, analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
Perspektywa NFZ							
A1 - dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	<b>331 741,62 zł</b>	312,41 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>9 681,29 zł</b>	<b>359,04 zł</b>	<b>9 322,25 zł</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>0,94</b>	<b>0,91</b>	<b>0,03</b>			
A2 - brak dyskontowania efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	<b>324 581,64 zł</b>	320,07 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>9 681,29 zł</b>	<b>359,04 zł</b>	<b>9 322,25 zł</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>0,96</b>	<b>0,93</b>	<b>0,03</b>			
A3 - brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	9 144,54 zł	0,00 zł	9 144,54 zł	<b>331 667,15 zł</b>	311,44 zł
		Podanie leku w programie	381,21 zł	0,00 zł	381,21 zł		
		Monitorowanie w programie	314,57 zł	0,00 zł	314,57 zł		
		Monitorowanie poza programem	35,23 zł	349,81 zł	-314,57 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
B1- minimalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 875,56 zł	349,81 zł	9 525,75 zł	<b>266 228,53 zł</b>	393,29 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,96	0,93	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	7 172,58 zł	0,00 zł	7 172,58 zł		
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
B2- maksymalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	7 888,14 zł	359,04 zł	7 529,10 zł	<b>393 039,40 zł</b>	262,19 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	10 758,87 zł	0,00 zł	10 758,87 zł		
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
D1 – dwukrotnie większa częstość monitorowania poza programem	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	11 474,43 zł	359,04 zł	11 115,39 zł	<b>316 938,39 zł</b>	349,87 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł		
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
Monitorowanie poza programem	33,84 zł	683,63 zł	-649,79 zł				
Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł				

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
E1 – brak możliwości uzyskania „trwałej odpowiedzi”	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 681,29 zł	718,08 zł	8 963,21 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	11 960,37 zł	0,00 zł	11 960,37 zł		
		Podanie leku w programie	498,59 zł	0,00 zł	498,59 zł		
		Monitorowanie w programie	298,67 zł	0,00 zł	298,67 zł		
		Monitorowanie poza programem	43,14 zł	341,81 zł	-298,67 zł	<b>445 006,35 zł</b>	223,70 zł
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
F1 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie standardowe równe 69,4%	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	12 800,78 zł	359,31 zł	12 441,47 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,91	0,89	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł		
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł	<b>311 529,44 zł</b>	334,95 zł
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
F2 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A równe 55,6%	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 681,29 zł	359,05 zł	9 322,23 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,91	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	7 372,56 zł	0,00 zł	7 372,56 zł		
		Podanie leku w programie	307,34 zł	0,00 zł	307,34 zł		
		Monitorowanie w programie	255,77 zł	0,00 zł	255,77 zł		
		Monitorowanie poza programem	86,05 zł	341,81 zł	-255,77 zł	<b>446 352,54 zł</b>	223,47 zł
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 0%	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	8 021,71 zł	359,04 zł	7 662,67 zł	<b>327 533,48 zł</b>	<b>316,87 zł</b>
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,93	0,92	0,02		
		Toksyna botulinowa typu A	9 490,89 zł	0,00 zł	9 490,89 zł		
		Podanie leku w programie	395,64 zł	0,00 zł	395,64 zł		
		Monitorowanie w programie	327,40 zł	0,00 zł	327,40 zł		
		Monitorowanie poza programem	37,50 zł	364,90 zł	-327,40 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
<b>Koszt całkowity (zł)</b>	10 251,43 zł	383,08 zł	9 868,35 zł				
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,01	0,98	0,03				
G2 – prawdopodobieństwo zgonu równe 2,77%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 944,78 zł	0,00 zł	8 944,78 zł	<b>329 723,48 zł</b>	314,54 zł
		Podanie leku w programie	372,88 zł	0,00 zł	372,88 zł		
		Monitorowanie w programie	307,20 zł	0,00 zł	307,20 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,69 zł	340,89 zł	-307,20 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 658,55 zł	358,08 zł	9 300,47 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,91	0,03		
H1 – minimalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS≥1	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	<b>439 506,67 zł</b>	227,24 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
H2 - maksymalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS $\geq$ 1	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 681,29 zł	359,15 zł	9 322,14 zł	<b>263 710,33 zł</b>	402,03 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,92	0,90	0,02		
		Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł		
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 681,29 zł	358,93 zł	9 322,36 zł		
I1 - horyzont analizy 17 tygodni	Koszt (zł)	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,96	0,93	0,04	<b>496 034,63 zł</b>	196,08 zł
		Toksyna botulinowa typu A	2 494,80 zł	0,00 zł	2 494,80 zł		
		Podanie leku w programie	104,00 zł	0,00 zł	104,00 zł		
		Monitorowanie w programie	62,30 zł	0,00 zł	62,30 zł		
		Monitorowanie poza programem	0,00 zł	62,30 zł	-62,30 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	2 661,10 zł	62,30 zł	2 598,80 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,17	0,17	0,01		
Perspektywa wspólna							
A1 - dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	<b>320 331,36 zł</b>	343,88 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 838,67 zł	837,06 zł	9 001,61 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,91	0,03		
A2 - brak dyskontowania efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	<b>313 417,64 zł</b>	351,54 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 838,67 zł	837,06 zł	9 001,61 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,96	0,93	0,03		
A3 - brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	9 144,54 zł	0,00 zł	9 144,54 zł	<b>321 059,86 zł</b>	<b>340,76 zł</b>
		Podanie leku w programie	381,21 zł	0,00 zł	381,21 zł		
		Monitorowanie w programie	314,57 zł	0,00 zł	314,57 zł		
		Monitorowanie poza programem	35,23 zł	349,81 zł	-314,57 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	161,08 zł	465,73 zł	-304,65 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	10 036,63 zł	815,53 zł	9 221,10 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,96	0,93	0,03		
B1- minimalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	7 172,58 zł	0,00 zł	7 172,58 zł	<b>254 890,75 zł</b>	432,63 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		



Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	8 045,52 zł	837,06 zł	7 208,47 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
B2- maksymalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	10 758,87 zł	0,00 zł	10 758,87 zł	381 701,62 zł	288,42 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	11 631,81 zł	837,06 zł	10 794,75 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
C1 – minimalne dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzaniidynę	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	329 633,96 zł	314,63 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 681,29 zł	359,04 zł	9 322,25 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
C2 – maksymalne dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzaniidynę	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	284 242,12 zł	440,63 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	807,98 zł	1 991,29 zł	-1 183,32 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	10 489,26 zł	2 450,72 zł	8 038,54 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
D1 – dwukrotnie większa częstość monitorowania poza programem	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	305 600,61 zł	381,34 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	683,63 zł	-649,79 zł		
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 838,67 zł	1 196,10 zł	8 642,57 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,92	0,03		
E1 – brak możliwości uzyskania „trwałej odpowiedzi”	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	11 960,37 zł	0,00 zł	11 960,37 zł	432 628,35 zł	249,16 zł
		Podanie leku w programie	498,59 zł	0,00 zł	498,59 zł		
		Monitorowanie w programie	298,67 zł	0,00 zł	298,67 zł		
		Monitorowanie poza programem	43,14 zł	341,81 zł	-298,67 zł		
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	170,16 zł	490,78 zł	-320,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	12 970,93 zł	875,53 zł	12 095,40 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,91	0,89	0,03		
F1 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie standardowe równe 69,4%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	300 657,69 zł	366,88 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	157,48 zł	459,53 zł	-302,04 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 838,77 zł	841,87 zł	8 996,91 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,91	0,03		
F2 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A równe 55,6%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	7 372,56 zł	0,00 zł	7 372,56 zł		
		Podanie leku w programie	307,34 zł	0,00 zł	307,34 zł		
		Monitorowanie w programie	255,77 zł	0,00 zł	255,77 zł		
		Monitorowanie poza programem	86,05 zł	341,81 zł	-255,77 zł	<b>428 029,84 zł</b>	261,01 zł
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	163,47 zł	455,00 zł	-291,53 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	8 185,18 zł	837,06 zł	7 348,12 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,93	0,92	0,02		
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 0%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	9 490,89 zł	0,00 zł	9 490,89 zł		
		Podanie leku w programie	395,64 zł	0,00 zł	395,64 zł		
		Monitorowanie w programie	327,40 zł	0,00 zł	327,40 zł		
		Monitorowanie poza programem	37,50 zł	364,90 zł	-327,40 zł	<b>316 173,41 zł</b>	348,61 zł
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	168,03 zł	485,99 zł	-317,96 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	10 419,46 zł	893,39 zł	9 526,08 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,01	0,98	0,03		
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 2,77%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 944,78 zł	0,00 zł	8 944,78 zł		
		Podanie leku w programie	372,88 zł	0,00 zł	372,88 zł		
		Monitorowanie w programie	307,20 zł	0,00 zł	307,20 zł	<b>318 386,72 zł</b>	346,00 zł
		Monitorowanie poza programem	33,69 zł	340,89 zł	-307,20 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	156,96 zł	453,76 zł	-296,81 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 815,51 zł	834,81 zł	8 980,70 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,94	0,91	0,03		
H1 – minimalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS≥1	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	424 382,61 zł	258,72 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 838,67 zł	837,32 zł	9 001,35 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,92	0,90	0,02		
H2 – maksymalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS≥1	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	254 644,33 zł	433,48 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	157,38 zł	455,00 zł	-297,62 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	9 838,67 zł	836,80 zł	9 001,87 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,96	0,93	0,04		
I1 – horyzont analizy 17 tygodni	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	2 494,80 zł	0,00 zł	2 494,80 zł	486 499,45 zł	213,70 zł
		Podanie leku w programie	104,00 zł	0,00 zł	104,00 zł		
		Monitorowanie w programie	62,30 zł	0,00 zł	62,30 zł		
		Monitorowanie poza programem	0,00 zł	62,30 zł	-62,30 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
	Koszty baklofenu i tyzaniidyny	28,87 zł	78,83 zł	-49,96 zł		
	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	2 689,97 zł	141,13 zł	2 548,84 zł		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	0,17	0,17	0,01		

### 3.2.1.2 Wariant uwzględniający RSS

[Redacted content]



Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Czynnik podlegający zmianie	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.2 Horyzont 4-letni

#### 3.2.2.1 Wariant nieuwzględniający RSS

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują, że terapia toksyną botulinową typu A (preparatem Botox®) prowadzona zgodnie z wnioskowanym programem lekowym jest droższa niezależnie od przyjętych założeń. Największą wartością współczynnika kosztów-efektywności z perspektywy NFZ oszacowano dla założeń scenariusza zakładającego najniższy inkrement wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS $\geq$ 1 (405 416,14 zł/QALY, scenariusz H1), zaś z perspektywy wspólnej dla scenariusza zakładającego zerowe prawdopodobieństwo uzyskania „trwałej odpowiedzi” (388 767,26 zł/QALY, scenariusz E1). Innymi parametrami w dużym stopniu wpływającymi na wartość ICER (zmiana o ponad 10% w stosunku do założeń scenariusza podstawowego) są liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo, maksymalne dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzanidynę, wysoki odsetek braku odpowiedzi w grupie toksyny botulinowej oraz maksymalny inkrement wartości użyteczności (w żadnym przypadku zmiany w stosunku do podstawowej wartości ICER nie przekroczyły 40%). Warto zauważyć, że bez względu na założenia scenariuszy terapia z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (Botox®) jest skuteczniejsza od leczenia standardowego. Założenia oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie czteroletnim, analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
Perspektywa NFZ							
A1 - dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>309 444,83 zł</b>	338,74 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanimidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>14 790,95 zł</b>	<b>665,49 zł</b>	<b>14 125,46 zł</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>1,66</b>	<b>1,61</b>	<b>0,05</b>			
A2 - brak dyskontowania efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>291 288,74 zł</b>	361,89 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanimidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	<b>14 790,95 zł</b>	<b>665,49 zł</b>	<b>14 125,46 zł</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>1,77</b>	<b>1,72</b>	<b>0,05</b>			
A3 - brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	14 382,80 zł	0,00 zł	14 382,80 zł	<b>308 959,70 zł</b>	337,02 zł
		Podanie leku w programie	599,57 zł	0,00 zł	599,57 zł		
		Monitorowanie w programie	506,80 zł	0,00 zł	506,80 zł		
		Monitorowanie poza programem	140,57 zł	647,37 zł	-506,80 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanimidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
B1- minimalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 629,74 zł	647,37 zł	14 982,38 zł	<b>245 438,94 zł</b>	431,63 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,77	1,72	0,05		
		Toksyna botulinowa typu A	7 172,58 zł	0,00 zł	7 172,58 zł		
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
<b>Koszt całkowity (zł)</b>	12 067,40 zł	665,49 zł	11 401,91 zł				
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05				
B2- maksymalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	10 758,87 zł	0,00 zł	10 758,87 zł	<b>362 693,63 zł</b>	287,76 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	341,81 zł	-307,98 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	17 514,49 zł	665,49 zł	16 849,00 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
D1 – dwukrotnie większa częstość monitorowania poza programem	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	8 965,72 zł	0,00 zł	8 965,72 zł	<b>289 740,90 zł</b>	388,31 zł
		Podanie leku w programie	373,75 zł	0,00 zł	373,75 zł		
		Monitorowanie w programie	307,98 zł	0,00 zł	307,98 zł		
		Monitorowanie poza programem	33,84 zł	683,63 zł	-649,79 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
E1 – brak możliwości uzyskania „trwałej odpowiedzi”	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	14 790,95 zł	1 330,98 zł	13 459,97 zł	<b>403 380,12 zł</b>	251,63 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
		Toksyna botulinowa typu A	17 591,30 zł	0,00 zł	17 591,30 zł		
		Podanie leku w programie	733,32 zł	0,00 zł	733,32 zł		
		Monitorowanie w programie	439,29 zł	0,00 zł	439,29 zł		
		Monitorowanie poza programem	166,26 zł	605,54 zł	-439,29 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
F1 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie standardowe równe 69,4%	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	18 930,17 zł	665,99 zł	18 264,18 zł	<b>289 012,23 zł</b>	365,00 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,63	1,58	0,05		
		Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł		
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
F2 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A równe 55,6%	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	14 790,95 zł	665,52 zł	14 125,43 zł	<b>372 617,52 zł</b>	276,89 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
		Toksyna botulinowa typu A	9 411,70 zł	0,00 zł	9 411,70 zł		
		Podanie leku w programie	392,34 zł	0,00 zł	392,34 zł		
		Monitorowanie w programie	333,38 zł	0,00 zł	333,38 zł		
		Monitorowanie poza programem	272,17 zł	605,54 zł	-333,38 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 0%	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	10 409,59 zł	665,49 zł	9 744,10 zł	<b>300 138,46 zł</b>	350,35 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,67	1,64	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	15 303,93 zł	0,00 zł	15 303,93 zł		
		Podanie leku w programie	637,97 zł	0,00 zł	637,97 zł		
		Monitorowanie w programie	540,72 zł	0,00 zł	540,72 zł		
		Monitorowanie poza programem	155,15 zł	695,88 zł	-540,72 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	16 637,78 zł	766,16 zł	15 871,62 zł		
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 2,77%	Koszt (zł)	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,94	1,89	0,05	<b>304 233,15 zł</b>	345,10 zł
		Toksyna botulinowa typu A	13 553,72 zł	0,00 zł	13 553,72 zł		
		Podanie leku w programie	565,01 zł	0,00 zł	565,01 zł		
		Monitorowanie w programie	476,34 zł	0,00 zł	476,34 zł		
		Monitorowanie poza programem	125,80 zł	602,14 zł	-476,34 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	14 720,87 zł	661,68 zł	14 059,19 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,68	1,63	0,05		
H1 – minimalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS≥1	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>405 416,14 zł</b>	250,79 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
H2 - maksymalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS $\geq$ 1	Koszt (zł)	<b>Koszt całkowity (zł)</b>	14 790,95 zł	665,68 zł	14 125,26 zł	<b>243 256,37 zł</b>	439,82 zł
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,66	1,62	0,03		
		Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł		
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	14 790,95 zł	665,29 zł	14 125,65 zł		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,72	1,67	0,06				
Perspektywa wspólna							
A1 - dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>296 120,65 zł</b>	378,04 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 071,86 zł	1 554,62 zł	13 517,24 zł		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,66	1,61	0,05				
A2 - brak dyskontowania efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>278 746,33 zł</b>	401,20 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 071,86 zł	1 554,62 zł	13 517,24 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,77	1,72	0,05		
A3 - brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	14 382,80 zł	0,00 zł	14 382,80 zł	297 319,98 zł	371,56 zł
		Podanie leku w programie	599,57 zł	0,00 zł	599,57 zł		
		Monitorowanie w programie	506,80 zł	0,00 zł	506,80 zł		
		Monitorowanie poza programem	140,57 zł	647,37 zł	-506,80 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	300,47 zł	864,91 zł	-564,44 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 930,21 zł	1 512,28 zł	14 417,93 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,77	1,72	0,05		
B1- minimalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	10 894,18 zł	0,00 zł	10 894,18 zł	232 346,35 zł	480,76 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	12 348,31 zł	1 554,62 zł	10 793,70 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
B2- maksymalna liczba jednostek preparatu Botox® podawana jednorazowo	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	16 341,27 zł	0,00 zł	16 341,27 zł	349 601,04 zł	320,51 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		



Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzanimidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	17 795,40 zł	1 554,62 zł	16 240,78 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
C1 – minimalne dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzanimidynę	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	304 066,28 zł	345,31 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanimidyny	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	14 790,95 zł	665,49 zł	14 125,46 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
C2 – maksymalne dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzanimidynę	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	251 442,03 zł	503,29 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzanimidyny	1 433,96 zł	3 529,14 zł	-2 095,17 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	16 224,91 zł	4 544,12 zł	11 680,79 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
D1 – dwukrotnie większa częstość monitorowania poza programem	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	276 648,32 zł	427,62 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	1 211,09 zł	-1 084,23 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 071,86 zł	2 220,11 zł	12 851,75 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
E1 – brak możliwości uzyskania „trwałej odpowiedzi”	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	17 591,30 zł	0,00 zł	17 591,30 zł	388 767,26 zł	284,73 zł
		Podanie leku w programie	733,32 zł	0,00 zł	733,32 zł		
		Monitorowanie w programie	439,29 zł	0,00 zł	439,29 zł		
		Monitorowanie poza programem	166,26 zł	605,54 zł	-439,29 zł		
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	306,56 zł	879,46 zł	-572,90 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	19 236,73 zł	1 634,19 zł	17 602,54 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,63	1,58	0,05		
F1 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie standardowe równe 69,4%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	276 391,76 zł	404,86 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzamidyny	281,42 zł	817,04 zł	-535,61 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 072,37 zł	1 563,76 zł	13 508,61 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,69	1,64	0,05		
F2 – prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A równe 55,6%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	9 411,70 zł	0,00 zł	9 411,70 zł	349 778,76 zł	332,73 zł
		Podanie leku w programie	392,34 zł	0,00 zł	392,34 zł		
		Monitorowanie w programie	333,38 zł	0,00 zł	333,38 zł		
		Monitorowanie poza programem	272,17 zł	605,54 zł	-333,38 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	291,89 zł	808,80 zł	-516,91 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	10 701,47 zł	1 554,62 zł	9 146,86 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,67	1,64	0,03		
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 0%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	15 303,93 zł	0,00 zł	15 303,93 zł	<b>286 880,07 zł</b>	390,67 zł
		Podanie leku w programie	637,97 zł	0,00 zł	637,97 zł		
		Monitorowanie w programie	540,72 zł	0,00 zł	540,72 zł		
		Monitorowanie poza programem	155,15 zł	695,88 zł	-540,72 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	323,09 zł	930,00 zł	-606,91 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	16 960,87 zł	1 790,37 zł	15 170,50 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,94	1,89	0,05		
G1 – prawdopodobieństwo zgonu równe 2,77%	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 553,72 zł	0,00 zł	13 553,72 zł	<b>291 147,79 zł</b>	384,36 zł
		Podanie leku w programie	565,01 zł	0,00 zł	565,01 zł		
		Monitorowanie w programie	476,34 zł	0,00 zł	476,34 zł		
		Monitorowanie poza programem	125,80 zł	602,14 zł	-476,34 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	279,32 zł	804,23 zł	-524,90 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 000,19 zł	1 545,70 zł	13 454,49 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,68	1,63	0,05		
H1 – minimalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS≥1	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>387 951,92 zł</b>	290,11 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 071,86 zł	1 555,07 zł	13 516,79 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,66	1,62	0,03		
H2 – maksymalna wartość inkrementu wartości użyteczności dla redukcji spastyczności MAS $\geq$ 1	Koszt (zł)	Toksyna botulinowa typu A	13 617,72 zł	0,00 zł	13 617,72 zł	<b>232 786,76 zł</b>	479,11 zł
		Podanie leku w programie	567,68 zł	0,00 zł	567,68 zł		
		Monitorowanie w programie	478,69 zł	0,00 zł	478,69 zł		
		Monitorowanie poza programem	126,85 zł	605,54 zł	-478,69 zł		
		Koszty baklofenu i tyzaniidyny	280,91 zł	808,80 zł	-527,89 zł		
		<b>Koszt całkowity (zł)</b>	15 071,86 zł	1 554,17 zł	13 517,69 zł		
		<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	1,72	1,67	0,06		

### 3.2.2.2 Wariant uwzględniający RSS



Tabela 19. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie czteroletnim, analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	↑	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	↑	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	↑	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Czynnik podlegający zmianie		Toksyna botulinowa typu A	Leczenie standardowe	Inkrement	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 4 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem analizy była ocena ekonomiczna preparatu Botox® (toksyny botulinowej typu A), stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z postępowaniem standardowym w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model w postaci arkusza Microsoft Office Excel. Parametry dotyczące skuteczności leczenia w obu analizowanych liniach oparto na wynikach badania Kaji 2010 (udziały pacjentów osiągających poprawę spastyczności wyrażoną jako spadek MAS $\geq$ 1 w 1., 4., 6., 8. i 12. tygodniu obserwacji) oraz śmiertelności w polskiej populacji pacjentów poudarowych. Zużycie zasobów, w szczególności parametry dotyczące najczęściej stosowanych dawek toksyny botulinowej, brak podawania tego preparatu u pacjentów z utrzymującą się redukcją spastyczności, leczenia doustnym baklofenem i tyzanimidyną oraz monitorowania leczenia w programie i poza nim przyjęto zgodnie z informacjami uzyskanymi podczas Spotkania Rady Ekspertów w Krakowie 4 grudnia 2015 (pozostałe założenia oparto na danych dotyczących funkcjonowania obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A”). Wyniki ankiety, przeprowadzonej podczas tego Spotkania, stanowią także podstawę pominięcia świadczeń rehabilitacyjnych w analizie, jako czynnika nieróżnicującego i niewarunkującego odmiennego leczenia pacjentów po udarze.

Konstrukcję modelu oparto na założeniach wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono w dwóch horyzontach czasowych, wynikających z możliwości przedłużenia zalecanego czasu leczenia (2 lata) o kolejne dwa lata (maksymalnie 4 lata leczenia w programie). Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu przyjęto maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat (lub do 12 podań w okresie do 4 lat). Założono, że pacjent może uzyskać redukcję spastyczności i ją utrzymać do końca trwania kolejnego cyklu (tzw. trwała odpowiedź), uzyskać redukcję spastyczności, a następnie ją stracić (stan modelowany na podstawie 12 tygodni obserwacji z badania Kaji 2010) lub w ogóle nie uzyskać redukcji spastyczności. Po dwukrotnym braku odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako spadek napięcia mięśniowego o  $\geq$  1 punkt w skali MAS względem wartości wyjściowych, pacjent zostaje wykluczony z programu i odtąd leczony jest i odpowiada w identyczny sposób jak grupa od początku leczona standardowo (nie ma możliwości powrotu do programu lekowego). Przyjęto także jednakowe prawdopodobieństwo śmierci w każdym ze stanów w obu analizowanych grupach. Każdy cykl trwa 17,3 tygodnia, co wynika z maksymalnej częstości podania leku w programie.

W celu sprawdzenia wpływu poszczególnych czynników przyjętych w analizie podstawowej na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.



Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz, ze względu na brak refundacji baklofenu i tyzanidyny we wnioskowanym wskazaniu, także z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W zakresie danych kosztowych uwzględniono koszty związane ze zużyciem leków, koszty podania leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania programu i koszty monitorowania stanu pacjenta poza programem (koszty te są sobie równe). Koszty szacowano w oparciu o założenia wnioskodawcy, zarządzenia Prezesa NFZ, wycenę punktów rozliczeniowych zgodnie z Informatorem o umowach, wykaz leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia) oraz ceny detaliczne preparatów w wykazach i aptekach internetowych.

Przeprowadzono dwa zestawy analiz w dwóch horyzontach czasowych:

- przy kosztach preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) wynikających z ceny ex-factory:
  - w horyzoncie 2-letnim;
  - w horyzoncie 4-letnim;
- przy kosztach preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) uwzględniających mechanizm RSS (upust) zaproponowany przez wnioskodawcę:
  - w horyzoncie 2-letnim;
  - w horyzoncie 4-letnim.

Do głównych ograniczeń analizy należą konieczność modelowania skuteczności leczenia w ostatnich 5 tygodniach cyklu, założenie parametrów skuteczności leczenia w okresie 4 lat opartych na obserwacjach z 12 tygodni, a także przyjęcie tych parametrów na podstawie jednego, stosunkowo małego randomizowanego badania do którego włączano pacjentów o teoretycznie większej spastyczności niż te opisane w kryteriach włączenia do programu lekowego.\* Ograniczenia te wynikają przede wszystkim z braku dostępu do odpowiednich danych, a ich wpływ starano się zminimalizować testując poszczególne parametry w szerokim zakresie zmienności, oraz konsultując założenia modelu z ekspertami klinicznymi w zakresie neurologii. Pewnym ograniczeniem jest również przyjęcie wartości użyteczności na podstawie nieopublikowanych dotąd danych z trwającego badania REFLEX (wartości dostarczone przez wnioskodawcę): niepewność związaną z tym faktem próbowano ograniczyć testując szeroki zakres zmienności ( $\pm 25\%$ ) inkrementu wartości użyteczności związanego z redukcją spastyczności o  $MAS \geq 1$ .

Analiza oceniająca efektywność kosztową leczenia spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu wykazała, że leczenie preparatem Botox® (toksyną botulinową typu A) w ramach wnioskowanego programu lekowego jest droższe od terapii standardowej

---

\* Choć w badaniu Kaji 2010 kryterium włączenia zdefiniowano jako  $MAS > 3$ , średnia wartość wyjściowa w obu grupach wynosiła  $3,24-3,28 \pm 0,45$  w skali MAS.

zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,03 w przypadku horyzontu dwuletniego i 0,05 w przypadku horyzontu czteroletniego.

W horyzoncie dwuletnim, inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) został oszacowany na poziomie [REDACTED] (329 633,96 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy NFZ oraz [REDACTED] (318 296,19 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy wspólnej.

W horyzoncie czteroletnim, inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) został oszacowany na poziomie [REDACTED] (304 066,28 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy NFZ oraz [REDACTED] (290 973,70 zł/QALY dla wariantu nieuwzględniającego RSS) dla perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości nie wykazała parametrów prowadzących do zmiany wnioskovania - terapia preparatem Botox® (toksyną botulinową typu A) prowadzona zgodnie zaproponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym jest droższa niezależnie od przyjętych założeń. Bez względu na przyjęty horyzont analizy, najwyższe wartości ICER odnotowano z perspektywy wspólnej w przypadku scenariusza zakładającego zerowe prawdopodobieństwo uzyskania utrzymującej się redukcji spastyczności („trwałej odpowiedzi”), przy czym należy podkreślić, że scenariusz ten zakłada sytuację ekstremalną oraz że obserwowane wartości nie odbiegały wyraźnie od tych uzyskanych w niektórych innych scenariuszach. W przypadku analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ największy wpływ na wartość ICER miał w horyzoncie dwuletnim parametr dotyczący wysokiego udziału pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi w grupie toksyny botulinowej, natomiast przy wydłużeniu horyzontu do 4 lat bardziej ważący okazał się być parametr związany ze zmniejszeniem wartości inkrementu użyteczności wynikającej ze redukcji spastyczności. Zmiany wartości ICER przekraczające 10% w stosunku do założeń podstawowych (dla każdego z 8 wariantów osobno) odnotowano także w przypadku scenariuszy związanych z liczbą jednostek preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) podawanych jednorazowo, zwiększenia inkrementu wartości użyteczności, a także w przypadku perspektywy wspólnej przy założeniach scenariusza związanego z maksymalnym dawkowaniem i udziałami pacjentów przyjmujących baklofen i tyzanidynę. W żadnym z analizowanych scenariuszy uzyskana wartość ICER nie odbiega od wartości podstawowych o więcej niż 40%. Warto zauważyć, że bez względu na założenia scenariuszy terapia z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (Botox®) jest skuteczniejsza od leczenia standardowego.

Podsumowując, wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego polegającego na leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po udarze mózgu toksyną botulinową typu A (preparat Botox®), stanowi ważną opcję terapeutyczną, prowadzącą do zwiększenia jakości życia pacjentów ze spastycznością poudarową. Analiza ekonomiczna wykazała, że wartość ICUR jest powyżej obowiązującego progu efektywności kosztowej [REDACTED]

██████████). Jednocześnie analiza wykazała, że efektywność kosztowa zastosowania preparatu Botox rośnie wraz z wydłużeniem czasu terapii.

## Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ

Tabela 20. Wycena punktowa w zakresie programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A” (kod 03.0000.357.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2015 r.).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota zobowiązań	Średnia cena produktu
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM.J.GROMKOWSKIEGO, WROCŁAW	21 624 441,00 zł	52,00 zł
Kujawsko-Pomorski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU	15 734 787,00 zł	52,00 zł
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	19 588 511,97 zł	52,00 zł
Lubuski	BRAK		
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZ, ŁÓDŹ-ŚRÓDMIEŚCIE	13 502 285,00 zł	52,00 zł
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE, KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	83 881 072,00 zł	52,00 zł
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY, WARSZAWA	47 682 896,38 zł	51,00 zł
Opolski	BRAK		
Podkarpacki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "NEUROSPEC" NEUROLOGICZNE CENTRUM DIAGNOSTYCZNO- LECZNICZO- REHABILITACYJNE, JAROSŁAW	226 811,00 zł	52,00 zł
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	17 366,72 zł	52,00 zł
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA, GDAŃSK	13 590 041,12 zł	48,36 zł
Śląski	SP SZPITAL KLINICZNY NR 7 ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE IM. PROF. LESZKA GIECA	24 955 305,00 zł	52,00 zł
Świętokrzyski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	4 594 727,00 zł	52,00 zł
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	16 867 880,00 zł	52,00 zł
Wielkopolski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL MIEJSKI IM.JÓZEFA STRUSIA Z ZAKŁADEM OPIEKUŃCZO-LECZNICZYM. SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ Z SIEDZIBĄ W POZNANIU PRZY UL. SZWAJCARSKIEJ 3, POZNAŃ-NOWE MIASTO	373 131,00 zł	52,00 zł
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY, SZCZECIN	21 000 367,00 zł	52,00 zł
<b>Mediana</b>			52,00 zł

Tabela 21. Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego w zakresie neurologii (kod 02.1220.001.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2015 r.).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota zobowiązań	Średnia cena produktu
Dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRZYŃSKA", WROCŁAW-STARE MIASTO	9 805 884,50 zł	9,20 zł
Kujawsko-Pomorski	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	10 060 672,05 zł	8,50 zł
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	10 362 262,26 zł	8,70 zł
Lubuski	ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE, ZIELONA GÓRA	7 559 059,55 zł	8,90 zł
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	13 616 058,34 zł	8,10 zł
Małopolski	UNIwersyteckie Lecznictwo Szpitalne, KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	25 127 420,74 zł	9,30 zł
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	23 209 557,15 zł	10,00 zł
Opolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KĘDZIERZYNIE-KOŹLU	5 255 856,30 zł	10,00 zł
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	12 246 668,70 zł	8,50 zł
Podlaski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w BIAŁYMSTOKU	7 021 179,61 zł	9,30 zł
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne, GDAŃSK	16 444 805,46 zł	8,50 zł
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH, KATOWICE	16 123 091,65 zł	8,90 zł
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	10 502 951,62 zł	8,64 zł
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	4 421 333,45 zł	9,00 zł
Wielkopolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ EUROMED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	5 488 611,12 zł	9,00 zł
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY, SZCZECIN	12 641 472,48 zł	8,57 zł
<b>Mediana</b>			8,90 zł

## Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie wartości użyteczności w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej. Przeglądem objęto bazę Embase (przy opcji jednoczesnego przeszukania bazy Medline). Przeszukiwanie wykonano 07.12.2015. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 07.12.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	234707
#2	'leg'/exp OR 'leg'	318129
#3	'gait'/exp OR 'gait'	62015
#4	#2 OR #3	364325
#5	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	21525
#6	#1 AND #4 AND #5	647
#7	utilit*	188495
#8	quality of life'/exp OR 'quality of life'	375170
#9	#6 AND #7	4
#10	#6 AND #8	53
#11	#9 OR #10	57

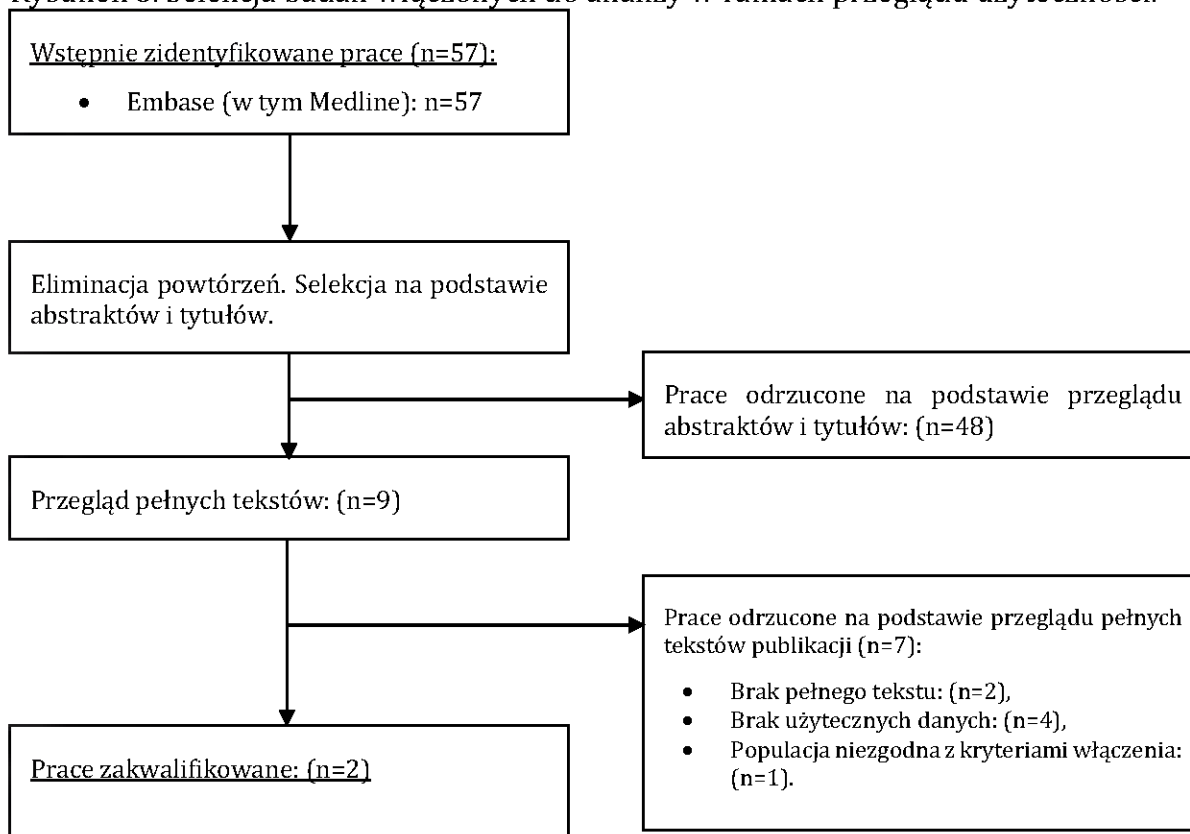
Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- zawierające wartości użyteczności z poudarową spastycznością kończyny dolnej (lub wartości z pomiaru wg EQ-5D lub SF-36 pozwalające na ich uzyskanie),
- pełnotekstowa publikacja w języku polskim lub angielskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 9 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA,<sup>16</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 2 badania spełniły kryteria włączenia.

Rysunek 6. Selekcja badań włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności.



### Omówienie wyników

Łącznie zidentyfikowano 2 prace spełniające kryteria włączenia, w których wyjściowe wyniki wartości użyteczności podano w postaci składowych wyników SF-36 (do badań włączano pacjentów ze spastycznością poudarową wyrażoną w skali MAS $\leq$ 2).

Wyniki uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36 przeliczono na wartości użyteczności EQ-5D zgodnie z algorytmem zaproponowanym w publikacji Ara 2008<sup>17</sup>. Obliczone wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej (wartości te zbliżone są do wartości oszacowanej w modelu, tj. 0,55 w analizie podstawowej, na podstawie nieopublikowanych danych z badania REFLEX dostarczonych przez wnioskodawcę).

Tabela 23. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym - mapowanie wyników zdrowotnych (wyniki kwestionariusza SF-36) na skalę EQ-5D.

Opis pacjentów	Punkt czasowy badania	Wartość użyteczności	Źródło
18 pacjentów po udarze krwotocznym lub niedokrwiennym co najmniej rok przed włączeniem do badania, ze spastycznością lub	Początek obserwacji	0,54	Rydwick 2005 <sup>18</sup>

Opis pacjentów	Punkt czasowy badania	Wartość użyteczności	Źródło
zmniejszeniem zakresu ruchu w kończynie dolnej 107 pacjentów po udarze krwotocznym lub niedokrwiennym, z hemiparezą i spastycznością wyrażoną jako MAS≤2	Początek obserwacji	0,52	Dundar 2014 <sup>19</sup>

Tabela 24. Przegląd użyteczności – prace wykluczone po analizie pełnego tekstu.

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Chitambira 2014	Chitambira B. Does use of the optokinetic chart stimulation based OKCSIB protocol improve recovery of upper and lower limb movements, function and quality of life at 3 year follow up in dense strokes? A retrospective case control series. <i>NeuroRehabilitation</i> (2014) 35:3 (451-458).	brak dostępu do pełnego tekstu
Koseoglu 2014	Koseoglu B. Kesikburun B. Öken O. Greater trochanteric pain syndrome: Frequency and associated factors in patients with stroke. <i>Topics in Stroke Rehabilitation</i> (2014) 21:5 (383-390)	brak wartości użyteczności dla spastyczności kończyny dolnej
Bollens 2013	Bollens B. Gustin T. Stoquart G. Detrembleur C. Lejeune T. Deltombe T. A randomized controlled trial of selective neurotomy versus botulinum toxin for spastic equinovarus foot after stroke. <i>Neurorehabilitation and Neural Repair</i> (2013) 27:8 (695-703)	brak użytecznych danych
Esquenazi 2011	Esquenazi A. The human and economic burden of poststroke spasticity and muscle overactivity. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> (2011) 18:1 (34-44)	brak dostępu do pełnego tekstu
Schiess 2011	Schiess M.C. Oh I.J. Stimming E.F. Lucke J. Acosta F. Fisher S. Simpson R.K. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. <i>Neuromodulation</i> (2011) 14:1 (38-45)	brak użytecznych danych
Urban 2010	Urban P.P. Wolf T. Uebele M. Marx J.J. Vogt T. Stoeter P. Bauermann T. Weibrich C. Vucurevic G.D. Schneider A. Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. <i>Stroke</i> (2010) 41:9 (2016-2020)	brak użytecznych danych
Caty 2008	Caty G.D. Detrembleur C. Bleyenheuft C. Deltombe T. Lejeune T.M. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. <i>Stroke</i> (2008) 39:10 (2803-2808)	brak użytecznych danych



### Aneks 3. Przegląd dowodów ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania preparatu Botox® (toksyny botulinowej typu A) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej w porównaniu do opieki standardowej. Przeglądem objęto bazę Embase (zaznaczono opcję jednoczesnego przeszukania bazy Medline). Przeszukiwanie wykonano 07.12.2015. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 16.12.2015.

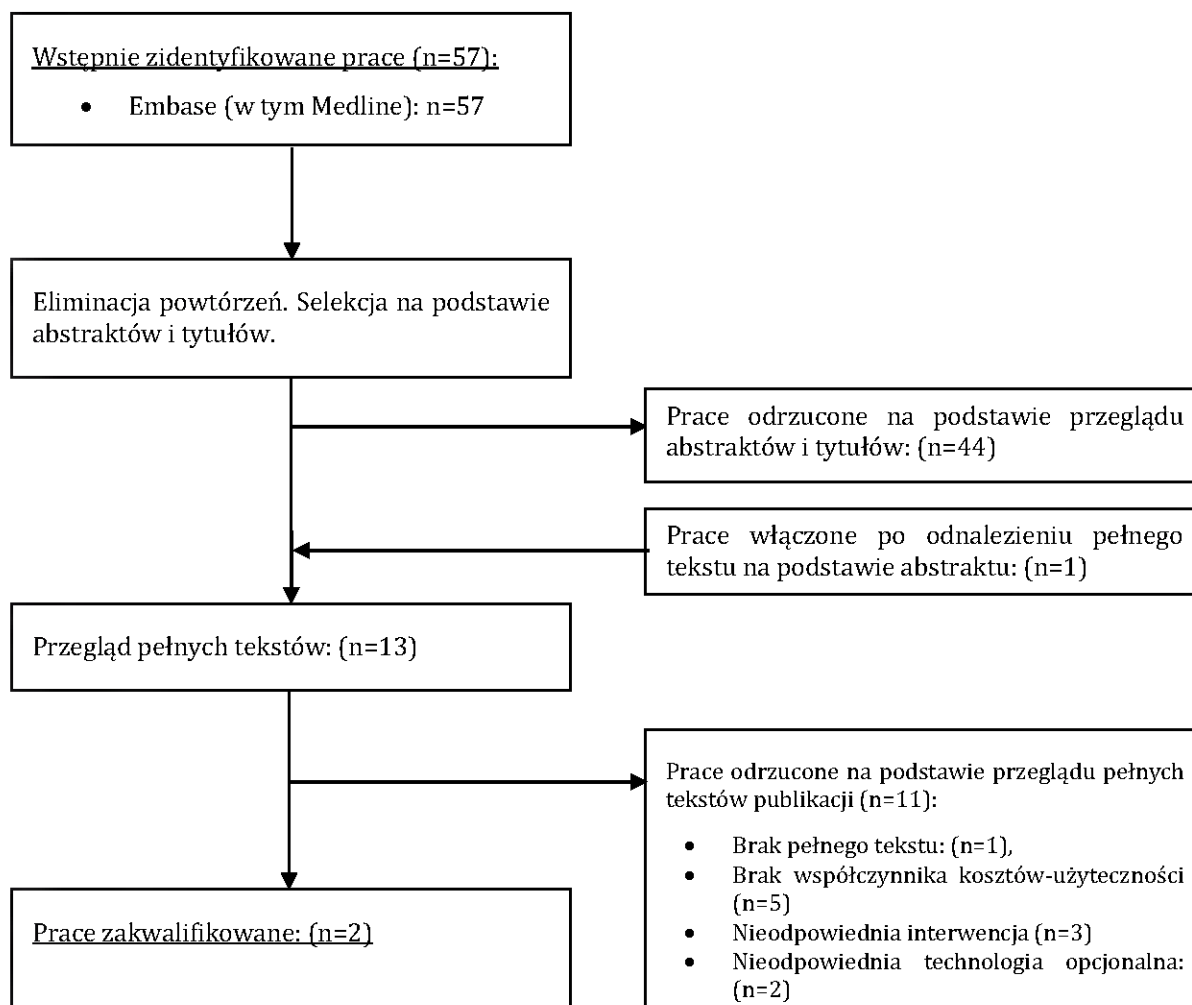
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	235029
#2	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	15752
#3	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	21550
#4	#1 AND #2 AND #3	548
#5	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1239034
#6	'economics'/exp OR 'economics'	323937
#7	#5 OR #6	1274108
#8	#4 AND #7	57

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna, w której porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii (toksyną botulinową typu A) z kosztami i efektami technologii opcjonalnej (standardowe postępowanie) w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (T.M., D.C.). W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 57 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia. Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 7. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w spasty czności kończyny dolnej.



## Omówienie wyników

Łącznie zidentyfikowano 2 prace spełniające kryteria włączenia (praca włączona po odnalezieniu pełnego tekstu na podstawie abstraktu\* oraz 1 abstrakt):

W badaniu Doan 2013 oszacowano efektywność kosztową terapii toksyną botulinową na tle standardowego postępowania w 5-letnim horyzoncie obserwacji, uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (Szkocja) oraz perspektywę społeczną (koszty związane z opieką nieformalną). Model analizy (model Markova) oparto na danych

\* Doan Q.V. Gillard P. Lu Z.J. Halperin M. Hayward E. Varon S. 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 (437)

klinicznych z badań Brashear 2002<sup>20</sup> i Gordon 2004<sup>21</sup>, wykorzystując prawdopodobieństwo zmiany ciężkości stanu pacjenta w ocenie lekarza (4 stany zdrowia związane z niepełnosprawnością poudarową kończyny górnej: brak niepełnosprawności, mała niepełnosprawność, umiarkowana niepełnosprawność i ciężka niepełnosprawność). Oszacowany w tym badaniu przyrost QALY wyniósł 0,107. Dla perspektywy płatnika publicznego 5-letnie inkrementalne koszty leczenia oszacowano w zależności od zakładanych zużytych zasobów na 1099 GBP-2903 GBP. Przy przyjęciu perspektywy łącznej – płatnika publicznego i społecznej, oszacowane oszczędności w 5-letnim horyzoncie analizy wyniosły 1899 GBP. Uwzględniając próg efektywności kosztów na poziomie 30 000 GBP, analiza wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego terapia toksyną botulinową jest leczeniem efektywnym kosztowo – ICER w zależności od założeń dotyczących zużycia zasobów wahał się od 10 271 GBP/QALY do 27 134 GBP/QALY. Uwzględniając dodatkowo koszty z perspektywy społecznej, terapia toksyną botulinową jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą od standardowej opieki.

W badaniu Wallesch 1997 oszacowany inkrementalny wskaźnik „kosztów efektywności” dla leczenia toksyną botulinową typu A uzupełniającą fizjoterapię w stosunku do samej fizjoterapii wyniósł około 3000 DM (marek niemieckich) za każdą jednostkę poprawy mierzonej w skali Ashwotha (analiza przeprowadzona dla niemieckich warunków opieki zdrowotnej). Ze względu na brak pełnego tekstu nie można określić, jaki preparat oceniano w badaniu (Botox®, Dysport® czy Xeomin®).

Tabela 26. Przegląd analiz ekonomicznych – prace włączone.

Kod badania	Referencje
Doan 2011 (Abstrakt)	Doan Q.V. Gillard P. Lu Z.J. Halperin M. Hayward E. Varon S. Cost effectiveness of BOTOX® for treatment of wrist and hand disability due to post-stroke spasticity in Scotland. <i>European Journal of Neurology</i> (2011) 18 SUPPL. 2 (437)
Doan 2013 (pełny tekst)	Doan QV, Gillard P, Brashear A, Halperin M, Hayward E, Varon S, Lu ZJ. Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. <i>Eur J Neurol</i> . 2013 May;20(5):773-80
Wallesch 1997 (Abstrakt, brak pełnego tekstu)	Wallesch C.-W. Maes E. Lecomte P. Bartels C. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: A German perspective. <i>European Journal of Neurology</i> (1997) 4:SUPPL.2 (S53-S57)

Tabela 27. Przegląd analiz ekonomicznych – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Robertson 2015	Robertson A. Datta P. Kusel J. Page S. Soon J. Real-world data and budget impact analysis for incobotulinum toxin a and onabotulinum toxin a for upper limb post-stroke spasticity at a UK centre. <i>Value in Health</i> (2015) 18:7 (A752)	Brak oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności
Yagudina 2014	Yagudina R. Kulikov A. Ugrehelidze D. Pharmacoeconomic study of botulinum toxin type a in treatment of post-stroke spasticity in the Russian federation: Cost-effectiveness analysis. <i>Value in Health</i> (2014) 17:7 (A395)	Nieodpowiednia technologia opcjonalna (leczenie standardowe poprzez terapię

		doustnymi środkami przeciwspastycznymi)
Dinet 2014	Dinet J. Lambrelli D. Balcaitene J. Economic modeling of the use of botulinum toxin a in a homogenous patient population based on real-life clinical practice: Ulis-II (the upper limb international spasticity study). <i>Value in Health</i> (2014) 17:7 (A377)	Brak oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności
Shackley 2012	Shackley P. Shaw L. Price C. van Wijck F. Barnes M. Graham L. Ford G.A. Steen N. Rodgers H. 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. <i>Toxins</i> (2012) 4:12 (1415-1426)	Nieodpowiednia interwencja (Dysport®)
Lannin 2012a	Lannin N. Ratcliffe J. Crotty M. English C. Levy T. Ada L. Sindhusake D. Feasibility study of a randomized controlled trial protocol to examine clinical and cost effectiveness of therapy after botulinum toxin-A in people with spasticity after stroke. <i>International Journal of Stroke</i> (2012) 7 SUPPL. 1 (29).	Brak oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności
Lannin 2012b	Lannin N. English C. Levy T. Ratcliffe J. Ada L. Crotty M. Design and feasibility of a randomized clinical trial to evaluate the effect of intensive rehabilitation following botulinum toxin injections in neurological patients with spasticity. <i>Neurorehabilitation and Neural Repair</i> (2012) 26:6 (717)	Brak pełnego tekstu
Borg 2011	Borg J. Ward A.B. Wissel J. Kulkarni J. Sakel M. Ertzgaard P. Åkerlund P. Reuter I. Herrmann C. Satkunam L. Wein T. Girod I. Wright N. BEST Study Group. 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. <i>Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine</i> (2011) 43:1 (15-22)	Brak współczynnika kosztów-użyteczności
Shaw 2010	Shaw L. Rodgers H. Price C. van Wijck F. Shackley P. Steen N. Barnes M. Ford G. Graham 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. <i>Health Technology Assessment</i> (2010) 14:26 (i-141)	Nieodpowiednia interwencja (Dysport®)
Rodgers 2008	Rodgers H. Shaw L. Price C. Van Wijck F. Barnes M. Graham L. Ford G. Shackley P. Steen N. Study design and methods of the BoTULS trial: A randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. <i>Trials</i> (2008) 9 Article Number: 59	Nieodpowiednia interwencja (Dysport®)
Esquenazi 2006	Esquenazi A. Improvements in healthcare and cost benefits associated with botulinum toxin treatment of spasticity and muscle overactivity. <i>European Journal of Neurology</i> (2006) 13:SUPPL. 4 (27-34)	Brak oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności
Ward 2005	Ward A. Roberts G. Warner J. Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. <i>Journal of Rehabilitation Medicine</i> (2005) 37:4 (252-257)	Nieodpowiednia technologia opcjonalna (leczenie standardowe poprzez terapię doustnymi środkami przeciwspastycznymi)

**Aneks 4. Lista uczestników Spotkania Rady Ekspertów  
dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową  
spastycznością kończyny dolnej**

[Redacted text block containing a list of names and details, completely obscured by black bars]

## Aneks 5. Przyjęte matryce przejść

W poniższych tabelach zestawiono matryce wynikające z badania Kaji 2010, skorygowane wartością prawdopodobieństwa zgonu.

Tabela 28. Matryca przejść dla linii toksyny botulinowej skorygowana o prawdopodobieństwo zgonu.

		Leczenie preparatem Botox®				Leczenie standardowe		Zgon
		ODP	ODP + U	BO 1	S. BO	ODP	ODP + U	
Leczenie preparatem Botox®	ODP	0,0%	97,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,7%
	ODP + U	43,2%	23,4%	30,8%	0,0%	0,0%	0,0%	2,7%
	BO 1	43,2%	23,4%	0,0%	30,8%	0,0%	0,0%	2,7%
	S. BRAK ODP	0,0%	0,0%	0,0%	59,7%	33,5%	4,2%	2,7%
Leczenie standardowe	ODP	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	97,3%	2,7%
	ODP + U	0,0%	0,0%	0,0%	59,7%	33,5%	4,2%	2,7%
Zgon		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

Tabela 29. Matryca przejść dla linii leczenia standardowego skorygowana o prawdopodobieństwo zgonu.

	ODP	ODP + U	S. BO	Zgon
ODP	0,0%	97,3%	0,0%	2,66%
ODP + U	33,5%	4,2%	59,7%	2,66%
S. BO	33,5%	4,2%	59,7%	2,66%
Zgon	0,0%	0,0%	0,0%	100,00%

## Aneks 6. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1, 3.1.2	
	b) analizę wrażliwości,	3.2.1, 3.2.2	
2	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	Aneks 3	
	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1.1, 3.1.2	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1.1, 3.1.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1.1, 3.1.2	
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	nie dotyczy	
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	3.1.1, 3.1.2	
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.9, aneks 1,2,4	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.9, aneks 1,2,3,5	
3	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel	
	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	nie dotyczy	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	nie dotyczy	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1.1, 3.1.2	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1.1, 3.1.2	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie		

	był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	nie dotyczy	
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy	
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	nie dotyczy	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	Tak, 2.7 i 2.8	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 2	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.9	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2.1, 3.2.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
18	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1.1, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1.1, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2	
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.7	
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 2, 3	
<b>Ogólne adnotacje</b>		<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
43	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	



## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	9
Tabela 2. Udziały pacjentów u których obserwowano odpowiedź w badaniu Kaji 2010. ....	19
Tabela 3. Wartości prawdopodobieństw przejść do stanów związanych z brakiem odpowiedzi. ....	20
Tabela 4. Wartości prawdopodobieństw przejść do stanów „trwałej odpowiedzi na leczenie”.....	21
Tabela 5. Wartości prawdopodobieństw przejść do stanów uzyskania nietrwałej odpowiedzi na leczenie. ....	22
Tabela 6. Wartości użyteczności przyjęte w modelu. ....	25
Tabela 7. Obecny i wnioskowany poziom finansowania preparatu Botox® (toksyna botulinowej typu A). ....	27
Tabela 8. Farmakoterapia stosowana w leczeniu standardowym. ....	29
Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku w programie lekowym.....	30
Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem stanu pacjentów. ....	32
Tabela 11. Scenariusze analizy wrażliwości w analizie użyteczności kosztów. ....	35
Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 2-letnim, analiza bez RSS.....	38
Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 2-letnim, analiza z RSS.....	39
Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 4-letnim, analiza bez RSS.....	40
Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 4-letnim, analiza z RSS.....	41
Tabela 16. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie dwuletnim, analiza bez RSS. ....	43
Tabela 17. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie dwuletnim, analiza z RSS. ....	55
Tabela 18. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie czteroletnim, analiza bez RSS.....	67
Tabela 19. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości w horyzoncie czteroletnim, analiza z RSS.....	78
Tabela 20. Wycena punktowa w zakresie programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A” (kod 03.0000.357.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2015 r.). ....	92
Tabela 21. Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego w zakresie neurologii (kod 02.1220.001.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2015 r.). ....	93
Tabela 22. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 07.12.2015.....	94
Tabela 23. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym - mapowanie wyników zdrowotnych (wyniki kwestionariusza SF-36) na skalę EQ-5D.....	95
Tabela 24. Przegląd użyteczności – prace wykluczone po analizie pełnego tekstu. ....	96
Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 16.12.2015.....	97

Tabela 26. Przegląd analiz ekonomicznych – prace włączone.....	99
Tabela 27. Przegląd analiz ekonomicznych – prace wykluczone.....	99
Tabela 28. Matryca przejść dla linii toksyny botulinowej skorygowana o prawdopodobieństwo zgonu. ....	102
Tabela 29. Matryca przejść dla linii leczenia standardowego skorygowana o prawdopodobieństwo zgonu. ....	102

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu.....	18
Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca prawdopodobieństwo przeżycia chorych z udarem niedokrwiennym wg Niewada 2013. <sup>6</sup> .....	23
Rysunek 3. Model regresji liniowej dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z udarem niedokrwiennym. ....	23
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca prawdopodobieństwo przeżycia chorych z udarem krwotocznym wg Niewada 2013. <sup>6</sup> .....	24
Rysunek 5. Model regresji liniowej dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z udarem krwotocznym. ....	24
Rysunek 6. Selekcja badań włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności. ....	95
Rysunek 7. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej.....	98

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Bogusława Szoka, Magdalena Fitał, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowych przykurczów stawu skokowego. HealthQuest. Grudzień 2015.

<sup>2</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: 161; 163; 169)”, Analiza Weryfikacyjna, 2014 rok.

<sup>3</sup> Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-802013dsoz,5837.html> [dostęp: 07.12.2015].

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp: 28.12.2015].

<sup>5</sup> Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882013dsoz,5849.html> [dostęp: 07.12.2015].

<sup>6</sup> Niewada M., Szpitalny Rejestr Udarów Mózgu w Polsce – analiza trzech edycji w latach 2001-2008. Ocena charakterystyki, postępowania terapeutycznego oraz rokowania chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym, rozprawa habilitacyjna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa 2013.

<sup>7</sup> BOTOX® Treatment in Adult Patients With Post-Stroke Lower Limb Spasticity. NCT01575054. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575054?term=NCT01575054&rank=1>

<sup>8</sup> Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 1 (supl. 1).

<sup>9</sup> Sieć aptek Dbam o zdrowie

<https://www.doz.pl/leki/p4368-Baclofen>

<sup>10</sup> Indeks leków medycyny praktycznej

<http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?rfb1=1&id=115&phrase=Baclofen+Polpharma>

<sup>11</sup> Apteka Farm-JED <http://aptekawaw.pl/>

<sup>12</sup> Załącznik nr 1 (1k) do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 85/2015/DGL z dnia 8 grudnia 2015. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

<sup>13</sup> Załącznik 5a (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) do zarządzenia nr 109/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2015 roku

<http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1092015bp,6460.html>

<sup>14</sup> Załącznik 5a (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) do zarządzenia nr 79/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku

<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html>

<sup>15</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>

<sup>16</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097

<sup>17</sup> Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131-43.

<sup>18</sup> Rydwick E, Eliasson S, Akner G. The effect of exercise of the affected foot in stroke patients - A randomized controlled pilot trial. *Clinical Rehabilitation* (2006) 20:8 (645-655).

<sup>19</sup> Dundar U, Toktas H, Solak O, Ulasli A, Eroglu S. A comparative study of conventional physiotherapy versus robotic training combined with physiotherapy in patients with stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation* (2014) 21:6 (453-461)

<sup>20</sup> Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):395-400.

<sup>21</sup> Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63, 10: 1971-3.