

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

Analiza wpływu na budżet



Warszawa

Styczeń 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- T.M.: kierownictwo prac, analiza danych, model Excel, edycja dokumentu.
- D.Ch.: analiza danych, edycja 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]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Cel analizy	10
2 Metodyka	11
2.1 Populacja.....	12
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	19
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	25
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	27
2.2 Horyzont czasowy analizy.....	27
2.3 Perspektywa analizy.....	27
2.4 Analizowane koszty.....	27
2.4.1 Botox® (toksyna botulinowa typu A).....	28
2.4.2 Koszty podania leczenia w programie lekowym.....	29
2.4.3 Koszty monitorowania leczenia.....	30
2.4.4 Koszty rehabilitacji.....	31
2.5 Dyskontowanie.....	32
2.6 Analizowane scenariusze.....	32
2.7 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	36
3 Wyniki	37
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.....	37
3.2 Scenariusz obecny.....	37
3.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	38

3.4 Scenariusz minimalny	41
3.5 Scenariusz maksymalny	44
4 Podsumowanie i wnioski	47
Aneks 1. Częstość zaburzeń połykania w populacji po udarze mózgu	49
Aneks 2. Lista uczestników Spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej.....	50
Aneks 3. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet	51
Spis tabel.....	53
Piśmiennictwo	54

Skróty i akronimy

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

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji programu lekowego związanego z zastosowaniem preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej (stopa końsko-szpota w stopniu umiarkowanym lub wyższym - wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2 w obrębie stawu skokowego) u dorosłych pacjentów. Koszty refundacji w niniejszej analizie ograniczono do kosztów preparatu Botox®, ponieważ w chwili obecnej żaden z dostępnych preparatów toksyny botulinowej nie jest refundowany ze środków publicznych w diskutowanym wskazaniu.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej (stopa końsko-szpota w stopniu umiarkowanym lub wyższym - wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2 w obrębie stawu skokowego)
Rodzaj interwencji (I)	Botox®
Komparator (C)	Najlepsza opieka definiowana jako rehabilitacja wspomagana lub nie farmakoterapią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni
Wyniki (O)	Bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym analizy

2 Metodyka

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

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

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

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

Model analizy opiera się na modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja), w tym podobnie jak model analizy ekonomicznej operuje na cyklu o długości 17,3 tyg. (3 podania na rok).

2.1 Populacja

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

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

Zaburzenia neurologiczne:

- Ogniskowe przykurcze (spastyczność) związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych.
- Ogniskowe przykurcze nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.
- Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze.
- Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie.
- Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna).
- Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.
- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.

Przejęciowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek u osób dorosłych, gdy ich nasilenie ma istotny wpływ psychologiczny na pacjenta:

- zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładzizny czoła),
- zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”),
- leczone jednocześnie zmarszczki typu „kurze łapki” o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczki gładzizny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

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

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

Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej na świecie

Udar mózgu jest dużym problemem społecznym, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niesprawności,¹ a także drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie – w 2004 r. z powodu udaru zmarło ok. 5,7 mln osób.² Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że w ciągu życia, udaru dozna jedna na sześć osób.³ Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65. roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn.⁴

Wg danych *American Stroke Association/American Heart Association*, początkowo około 80% wszystkich pacjentów z udarem doświadcza zaburzeń ruchowych przeciwnej kończyny lub kończyn, tj. niedowładu połowicznego. Nieprawidłowe odruchy związane ze spastycznością zostały uznane za główny wyznacznik zaburzeń ruchowych. Najnowsze badania, prowadzone w warunkach klinicznych wykazały, że 39% pacjentów z pierwszym udarem ma spastyczność po 12 miesiącach.⁵ Europejski konsensus z 2009 roku⁶ wskazuje

natomiast, iż występowanie spastyczności wynosi 19% po 3 miesiącach i 38% po 12 miesiącach. Dane Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące populacji zagranicznych wskazują, że spastyczność pojawia się u 18-43% pacjentów po udarze mózgu.⁷

Brak jest jednorodnych danych na temat częstości występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze. Spastyczność wpływa przede wszystkim na staw łokciowy (79% chorych), nadgarstek (66% chorych) i kostkę (66% chorych).⁸ W badaniu Watkins 2002 oszacowano, że po 12 miesiącach 17,5% pacjentów ma spastyczność kończyny dolnej, a 67,5% spastyczność kończyny dolnej i górnej.⁹

Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej w Polsce

Zapadalność na udar w Polsce

Wg danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosunkowo szerokie zakresy wyników wynikają z różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także z różnic w zakresie lat objętych analizą.^{15, 16, 17} Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów.

Tabela 2. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)		
			Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy ¹⁵	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrze ¹⁶	2005-2006	191 247	208	175	191
Badanie WHO MONICA dla Polski ¹⁷	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2014 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 89 912. Po odjęciu 3 217 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi **86 695**.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety).¹⁰

Rozpowszechnienie udarów w Polsce

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

- obecnie: 289,5 tys. (0,9%);
- w przeszłości: 132,8 tys. (0,4%).¹¹

Na podstawie danych WHO (2004 r.)¹² można określić rozpowszechnienie udarów w Polsce ze względu na przedział wiekowy (na 100 000) – patrz tabela poniżej. Na podstawie rozpowszechnienia udarów wg WHO i liczebności populacji ogólnej zgodnie z GUS wyliczono liczebność osób z udarem, która wynosi **462 090** łącznie dla obu płci i wszystkich przedziałów wiekowych. Liczba ta jest zbliżona do danych GUS pochodzących z raportu Stan Zdrowia 2009, które wskazują na ok 422 000 osób z obecnym lub przebyłym w przeszłości udarem.

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

Przedział wiekowy	Populacja ogólna*		Rozpowszechnienie udarów wg WHO (na 100 000 mieszkańców)		Liczba osób z udarem [^]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
25-34	3 136 495	3 044 982	73	53	2 290	1 614
35-44	2 881 933	2 816 753	156	114	4 496	3 211
45-54	2 392 607	2 417 537	1228	661	29 381	15 980
55-64	2 647 198	2 942 094	2877	1523	76 160	44 808
65-74	1 378 731	1 819 105	5569	3584	76 782	65 197
75-84	715 867	1 295 530	6492	4920	46 474	63 740
85+	178 823	485 991	5296	4627	9 470	22 487
	SUMA				462 090	

* Dane dotyczące liczebności populacji ogólnej w poszczególnych przedziałach wiekowych dotyczą 2014 roku i pochodzą z dokumentu Głównego Urzędu Statystycznego: *Rocznik Demograficzny 2015. Warszawa 2015*.¹³ ^ Obliczono na podstawie liczebności populacji ogólnej wg GUS z 2014 roku oraz rozpowszechnienia udarów wg WHO.

Śmiertelność z powodu udaru w Polsce

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu

pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) – na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Liczba pacjentów	Śmiertelność			Cały okres badania [%]
			Pierwszy miesiąc po udarze [%]	Pierwszy kwartał po udarze [%]	Pierwszy rok po udarze [%]	
Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu ¹⁴	2001-2002	8736	15,2	b.d.	b.d.	b.d.
Krakowski Rejestr Udarowy ¹⁵	2007-2008 [^]	29 265	18,6	25,2	32,9	b.d.
Rejestr chorych z Zabrze ¹⁶	1999-2000	1096	17,8	28,1	39,7	b.d.
Badanie WHO MONICA dla Polski ¹⁷	2005-2006	731	18,3	b.d.	b.d.	b.d.
	1984-1994	2892	13,0*	b.d.	b.d.	44,6

* Dane dla 14. dnia po udarze za: Wawrzyńczyk 2011.¹⁶ ^ Liczby dla lat 2007-2008 uzyskano w wyniku komunikacji ustnej z dr. hab. Maciejem Niewadą.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane* dotyczące śmiertelności z powodu udarów z trzech edycji Rejestru Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu.¹⁸ Odsetek zgonów wynosi na podstawie tych danych **od 14,3% do 18,7%**. Średnio 58,3% wszystkich zgonów następuje w ciągu tygodnia od wystąpienia udaru, a średni czas od przyjęcia do szpitala do zgonu wynosi 8,84 dnia.

Tabela 5. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu – szczegółowe dane.

Okres objęty badaniem	Liczba badanych pacjentów n	Zgony n (%)	Zgony w ciągu pierwszych 7 dni n (%)	Czas od przyjęcia do zgonu, średnia dni
-----------------------	-----------------------------	-------------	--------------------------------------	---

* Dane uzyskano przez zsumowanie wartości dla udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego.

2001-2002	12 074	2263 (18,7)	1271 (10,5)	9,13
2004-2005	23 020	3297 (14,3)	1883 (8,2)	9,04
2007-2008	29 265	4433 (15,1)	2737 (9,3)	8,35

Dane dotyczące hospitalizacji spowodowanych udarem, które zakończyły się zgonem można odnaleźć również w statystykach Jednorodnych Grup Pacjentów dostępnych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia. Odsetek zgonów spośród wszystkich hospitalizacji spowodowanych udarem mózgu wynosi **16,2%**. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami – statystyki JGP z 2014 roku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizowanych pacjentów*	Liczba hospitalizacji zakończonych zgonem	Odsetek zgonów**
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	44 902	2 207	4,9%
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	21 250	3 273	15,4%
A50 Udar mózgu - leczenie	14 958	8 231	55,0%
A51 Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	5 585	291	5,2%
SUMA	86 695	14 002	16,2%

* Bez hospitalizacji planowych.** Założenie, że zgony nie wystąpiły wśród pacjentów przyjętych do szpitala w ramach hospitalizacji planowej (odsetki zgonów spośród wszystkich hospitalizowanych pacjentów łącznie z planowymi wynoszą odpowiednio: 4,8%; 14,5%; 52,6%; 5,1% dla grup A48; A49; A50 i A51).

Epidemiologia spastyczności w Polsce

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by epidemiologię występowania spastyczności (w tym spastyczności kończyny dolnej) po udarze w populacji polskiej. Z tego względu oszacowania oparto na danych z publikacji zagranicznych oraz opiniach ekspertów klinicznych (Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej; Kraków 04.12.2015).

Spastyczność kończyny dolnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 11% do 38%,^{9,19,20,21,22,23} Dodatkowo, w

pracy Lundstrom 2010¹⁹ pojawia się odbiegający od pozostałych danych odsetek spastyczności wynoszący 4% w ostrej fazie udaru. Szczegółowe zestawienie zidentyfikowanych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Częstość występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze.

Czas od udaru	Odsetek spastyczności	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
Ostra faza	21%*	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ⁵
Ostra faza	4%*	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁹
1 miesiąc	13%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁹
3 miesiące	11%	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ⁵
3 miesiące	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010 ²³
6 miesięcy	13%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁹
6 miesięcy	34%**	2010	Niemcy	Urban 2010 ²¹
12 miesięcy	38%^	2002	UK	Watkins 2002 ⁹
12 miesięcy	22%	2008	Szwecja	Lundstrom 2008 ²⁰
12 miesięcy	36% ^s	2004	UK	Leathley 2004 ²²
18 miesięcy	20%	2006	Szwecja	Welmer 2010 ²³

* Lundstrom w swojej pracy odnosi się do różnicy pomiędzy tymi odsetkami, jednak nie znajduje jej uzasadnienia wskazując na podobną metodologię w obu pracach.^{24**} U 27% występowała jednocześnie spastyczność dolnej i górnej kończyny, a u 7,1% wyłącznie spastyczność dolnej kończyny. Przedstawiono wynik sumaryczny.^ U 38% pacjentów wystąpiła spastyczność; spośród nich u 18% spastyczność nogi, a u 68% - ręki i nogi.^s Spastyczność w co najmniej jednym stawie – brak rozróżnienia kończyny górnej i dolnej.

Spastyczność kończyny dolnej jest częstym typem spastyczności – dotyczy ok. 35-85% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność.^{5,9,20} Dodatkowo zidentyfikowano dane mówiące, że około 80% spastyczności po udarze dotyczy kończyny dolnej, a w 66% przypadków spastyczność obejmuje mięśnie stawów skokowych.²⁵

Spastyczność o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4–21% pacjentów po udarze.^{5,9,19} Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS.

Odsetek spastyczności (MAS ≥ 2 pkt.)	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
3% początkowo 4% po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ⁵
2% po 1 m-cu 8% po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ¹⁹

16% po 1,5-3 m-cach 13% po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010 ⁸
--	------	--------	--------------------------

Ostatnie badania wykazały, że częstość występowania spastyczności górnej i dolnej kończyny nie różnią się. Ciężką spastyczność (MAS \geq 3) obserwowano natomiast częściej w mięśniach kończyn górnych.²⁶

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

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

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

- w wieku \geq 18 roku życia,
- po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala;
- z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w obrębie stawu skokowego
- u których występuje brak nasilonych zaburzeń połykania i zaburzeń oddechowych;
- u których na podstawie wywiadu wykluczono ciążę;
- u których wykluczono miastenię i zespół miasteniczny na podstawie wywiadu i badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach);
- u których występuje brak objawów uogólnionego zakażenia;
- u których wyklucza się obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania;
- u których wyklucza się utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach;

Spośród wymienionych wyżej wskazań w szacunkach populacji docelowej uwzględniono:

- czas od wystąpienia udaru (co najmniej 3 miesiące);
- stopień spastyczności (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w obrębie stawu skokowego
- objawy uogólnionego zakażenia;
- utrwalone przykurcze;

Pozostałe kryteria, tj. wiek, obecność ciąży, miastenia, konieczność rehabilitacji, stan zapalny w obrębie planowanego miejsca podania oraz nasilone zaburzenia połykania i oddechowe w opinii autorów analizy nie stanowią istotnych kryteriów ograniczających liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Kryterium wieku jest spełnione dla znaczącej większości pacjentów ze względu na epidemiologię udarów, które w znikomym promilu występują w populacji dzieci (wg statystyk JGP w 2014 roku hospitalizowano 44 osób w wieku <18 lat, tj. <0,05% ogólnej liczby pacjentów z udarami). Podobnie kryterium ciąży – zakładając, że większość ciąż występuje przed 40 r.ż. oraz biorąc pod uwagę epidemiologię udarów (wg statystyk JGP w 2014 roku hospitalizowano 1258 w wieku 19-40 lat, tj. 1,4% ogólnej liczby pacjentów z udarami), kryterium to ogranicza populację docelową najwyżej o około 0,7%. Dodatkowo przeciw kryterium ciąży przemawia fakt, że ciąża, poza tym, że jest stanem wyjątkowo rzadkim wśród pacjentów z udarami (w Stanach Zjednoczonych wskaźnik udarów w populacji pacjentek w ciąży wynosi około 0,22/1000 ciąż – ekstrapolując te dane na liczbę ciąż w Polsce daje to około 100 pacjentek w ciąży, u których wystąpił udar), jest również stanem przejściowym, nie trwającym dłużej niż 9 miesięcy.²⁷ Kryterium miastenii, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie miastenii w populacji ogólnej (około 77,7 na milion mieszkańców)²⁸ oraz rozpowszechnienie udarów (430 tys. – patrz rozdział 2.1.1), może wykluczyć z populacji docelowej nie więcej niż 30 osób. Kryterium stanu zapalnego w miejscu podania jest warunkiem, którego przydatność w szacunkach ogranicza fakt tymczasowości takiego stanu zapalnego. Konieczność rehabilitacji z kolei nie jest kryterium ograniczającym populację, ale warunkującym rozpoczęcie terapii toksyną botulinową. Trudno w oparciu o dane z piśmiennictwa oszacować częstość występowania nasilonych zaburzeń połykania i oddechowych. W różnych publikacjach częstość zaburzeń połykania oceniana jest w szerokim zakresie od 20% do ponad 80% (aneks 1). Należy jednak podkreślić, że zaburzenia połykania i oddychania są charakterystyczne dla wczesnej fazy po udarze (cytowane wcześniej odsetki dotyczą badań wczesnej fazy po udarze) i zwykle ustępują po 2-3 miesiącach od udaru u około 87% pacjentów.²⁹ Odsetek ciężkich zaburzeń szacowany jest na około 8,5%. Można zatem szacować, że populacja z nasilonymi zaburzeniami połykania lub oddychania wyniesie około <1%.

Poniżej omówiono poszczególne kryteria włączenia do programu lekowego w kontekście wskaźników epidemiologicznych.

W oszacowaniu liczebności populacji uwzględniającym kryterium **czasu od wystąpienia udaru (co najmniej 3 miesiące)** wykorzystano dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na udar w Polsce oraz dane dotyczące śmiertelności z powodu udaru w Polsce.

Według danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosun-

kowo szerokie zakresy wyników wynikają z różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także z różnic w zakresie lat objętych analizą.^{15, 16, 17} Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Liczba nowych zachorowań na udary w oparciu o cytowane wyżej statystyki zapadalności wynosi 49 762 - 75 413.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety), co daje 57 891 nowych zachorowań rocznie.⁷

Tabela 9. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)		
			Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy ¹⁵	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrze ¹⁶	2005-2006	191 247	208	175	191
Badanie WHO MONICA dla Polski ¹⁷	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2014 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 89 912. Po odjęciu 3 217 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi 86 695.

Reasumując, zapadalność na udary mózgu wynosi od 49 762 do 86 695 zachorowań rocznie. $\frac{3}{4}$ tych przypadków to zachorowania, które w danym roku trwają mniej niż 3 miesiące – od 37 322 do 65 021 zachorowań rocznie.

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) – na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%.^{14,15,16,17} Z powyższych danych wynika, że z 49 762 - 86 695 pacjentów z nowym zachorowaniem na udar, w ciągu pierwszego roku umiera 16 372 – 34 418 chorych, z czego 12 540 - 24 361 w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Nakładając te dane na dane dotyczące zapadalności można szacować, że w danym roku liczba nowych zachorowań, których czas trwania nie jest krótszy niż 3 miesiące wynosi 24 781 – 40 660.

Zakładając rozpowszechnienie udarów na poziomie 422 000 - 462 090 osób (patrz rozdział 2.1.1) oraz zapadalność na poziomie 49 762 - 86 695, liczbę chorych z udarem o czasie trwania >1 roku wynosi 335 305 - 412 328. Dodając tę liczbę zachorowań oraz liczbę zachorowań z lat poprzednich, liczba osób z udarem o czasie trwania >3 miesięcy wynosi w Polsce około **360 086 - 452 988**.

Spastyczność o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4–21% pacjentów po udarze.^{5,9,19} (patrz rozdział 2.1.1)

Uogólnione infekcje są trudnym do weryfikacji epidemiologicznej kryterium wykluczającym pacjentów z możliwości podania toksyny botulinowej. W badaniu Langhorne 2000³⁰ częstość występowania infekcji była wysoka – patrz tabela poniżej. Ponieważ infekcje mają charakter przejściowy, zatem przyjęto, że kryterium to średnio dotyczy około $\frac{1}{4}$ pacjentów.

Tabela 10. Częstość infekcji w badaniu Langhorne 2000.

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

Utrwalone przykurcze według danych epidemiologicznych występują u około 13%-22% osób.³¹

Przyjmując założenia przedstawione powyżej, populację pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego spełniających kryteria włączenia do leczenia oszacowano na około 5530 (610-15880)– patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Szacowanie liczebności populacji docelowej, na podstawie założeń uzyskanych z danych literaturowych.

Liczba pacjentów z udarem	Odsetki pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po przebytych udarach mózgu	Odsetek pacjentów ze spastycznością mięśni w obrębie stawu skokowego	Odsetek pacjentów ze spastycznością o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt.	Odsetek pacjentów z uogólnionymi infekcjami	Odsetek pacjentów z utrwalonymi przykurczami	Liczebność docelowej populacji
360 086 - 452 988	11,0%	66,0%	4,0%	25%	22%	610
	24,5%		12,5%		17,5%	5530
	38,0%		21,0%		13%	15880

Szacowanie populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów, dotyczące szacowanej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego, każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 12. Opinie ekspertów na temat wielkości populacji docelowej.

Ekspert	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego
Prof. dr hab. med. Jarosław Sławek	Tyle samo pacjentów, co w przypadku leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej („Nie mamy na razie danych epidemiologicznych na ten temat w Polsce, wg przeglądu piśmiennictwa jest to 30-70%.”)
Dr hab. med. Monika Rudzińska	1000 – 2000 pacjentów
Dr med. Stanisław Ochudło	2000 pacjentów

Poniżej przedstawiono dane ze sprawozdań NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” – patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Dane ze sprawozdań NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Rok	Liczba pacjentów (leki w programie)		
	Poradnia	Oddział	Suma
2015 (I-VI) ³²	467	392	859
2014 (I-XII) ³³	254	167	421

Przyjmując wartości przedstawione w tabeli powyżej oraz opinie ekspertów klinicznych, liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego, każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego można oszacować **na około 1000 pacjentów** (zgodnie ze statystykami NFZ dotyczącymi leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej) co zostało pozytywnie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych w trakcie

Spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej (Kraków 04.12.2015).*

W modelu analizy przyjęto założenie, że pacjenci są włączani do leczenia liniowo tj. biorąc pod uwagę, że na rok analizy składają się 3 cykle modelu, 1/3 z 1000 pacjentów rozpoczyna leczenie. Liczebność populacji leczonej zależy od wariantu analizy (opisano szczegółowo w rozdziale 2.6) – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Liczebność populacji leczonej.

Rok	Cykl	Liczba leczonych	
		Scenariusz minimalny i najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny
1	1	333	333
	2	514	667
	3	720	1000
2	4	900	1333
	5	1067	1667
	6	1222	2000
3	7	1364	2333
	8	1494	2667
	9	1615	3000
4	10	1726	3333
	11	1828	3667
	12	1922	4000

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

Podobnie jak w przypadku szacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest stosowana obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania dla preparatu Botox®, tj.:

Zaburzenia neurologiczne:

- Ogniskowe przykurcze (spastyczność) związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych.
- Ogniskowe przykurcze nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.

* Eksperci kliniczni podkreślali, że nie można obecnie precyzyjnie określić liczebności populacji docelowej.

- Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze.
- Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie.
- Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna).
- Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.
- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym.

Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.

Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek u osób dorosłych, gdy ich nasilenie ma istotny wpływ psychologiczny na pacjenta:

- zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła),
- zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”),
- leczone jednocześnie zmarszczki typu „kurze łapki” o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczki gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

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

Według informacji podmiotu odpowiedzialnego, w chwili obecnej we wnioskowanym wskazaniu technologia jest stosowana w populacji 200-250 pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej (brakuje dokładnych statystyk pozwalających na precyzyjne oszacowanie tej populacji).

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

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

2.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont obserwacji. Przyjęcie 4-letniego horyzontu analizy, mimo że przekracza 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej, jest uzasadnione, ponieważ zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy, zakłada leczenie maksymalnie przez 4 lata. Jednocześnie, w scenariuszach minimalnym i najbardziej prawdopodobnym, w których uwzględniono możliwość zakończenia leczenia, 4-letni horyzont pozwala na ocenę wydatków po względnym ustabilizowaniu się populacji leczonych.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Program lekowy nie przewiduje współpłacenia pacjentów, stąd nie pokazano w analizie kosztów leczenia dla pacjenta.

2.4 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

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

- rehabilitacją.

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

Koszty rehabilitacji, opierając się na opinii ekspertów, nie stanowią 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).*

2.4.1 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 scenariuszowej testowano także dawki 200 j. i 300 j.

* Ankiętę 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 2.

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) raportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela poniżej i aneks 1.

Tabela 16. 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

2.4.3 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), a tożsamość kosztów w obu analizowanych liniach jest przypadkowa.

Założenia dotyczące monitorowania leczenia w programie oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego, w którym wprowadzono konieczność przeprowadzenia kontroli stanu pacjenta po 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 niezmieniony 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 ok. 4 razy na miesiąc) 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 roku³⁵ (ujednolicenie zarządzenia nr 79/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku³⁶ 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 17. 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

2.4.4 Koszty rehabilitacji

Koszty rehabilitacji nie stanowią kategorii kosztów różnicującej leczenie z zastosowaniem i bez zastosowania toksyny botulinowej (opinia ekspertów klinicznych). W niniejszej analizie analizę kosztów rehabilitacji oparto na danych ze sprawozdania NFZ za 2014 rok, przyjmując założenie, że rehabilitacja jest stosowana u każdego pacjenta (jest to zgodne z wytycznymi klinicznymi leczenia spastyczności kończyny dolnej).³³ Należy podkreślić, że szacunki dotyczące rehabilitacji stanowią jedynie grube przybliżenie rzeczywistych kosztów rehabilitacji, niemniej należy również podkreślić, że uwzględnianie tej kategorii kosztów ma ograniczone znaczenie poznawcze ze względu na brak różnic w przebiegu rehabilitacji pomiędzy pacjentami otrzymującymi i nieotrzymującymi toksyny botulinowej (opinia ekspertów klinicznych).

W analizie uwzględniono dwie kategorie kosztów rehabilitacji:

- opiekę szpitalną tj. pobyt na oddziale rehabilitacji neurologicznej, oraz
- opiekę ambulatoryjną tj. porady/wizyty w poradni rehabilitacji.

W zakresie kosztów opieki szpitalnej, ze względu na charakter rehabilitacji (rehabilitacja spastyczności kończyny dolnej), za podstawę obliczeń przyjęto konserwatywnie wycenę najtańszego świadczenia rehabilitacji neurologicznej RNPS01, tj. 5.11.02.9100034 (rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu) wycenionego zgodnie z załącznikiem 1r do zarządzenia 80/2013/DSOZ z 16 grudnia 2013 r. na 100 pkt.,³⁷ co dla wyceny punktu na poziomie 1 PLN (wycena na podstawie kontraktu Niepublicznego Zespołu Leczniczo-Rehabilitacyjnego Centrum Kompleksowej Rehabilitacji Sp. z o.o. w 2015 roku) daje koszt 1 dnia hospitalizacji na poziomie 100 PLN. Przyjęto założenie, że czas pobytu na oddziale rehabilitacji neurologicznej wynosi 42 dni (wartość maksymalna dla RPNS01, niższa od średniego czasu raportowanego w NFZ (dane NFZ z 2014 roku – załącznik IV.5 do informacja prezesa NFZ o działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 roku), tj. 43,5 dnia.³³

W zakresie kosztów ambulatoryjnych wykorzystano procedurę 5.11.00.0000001 (porada lekarska rehabilitacyjna) wycenioną zgodnie z załącznikiem 1n do zarządzenia 80/2013/DSOZ z 16 grudnia 2013 r.³⁸ na 26 pkt., co dla wyceny punktu na poziomie 1,30 PLN (wycena na podstawie kontraktu Niepublicznego Zespołu Leczniczo-Rehabilitacyjnego Centrum Kompleksowej Rehabilitacji Sp. z o.o. w 2015 roku) daje koszt porady na poziomie 33,8 PLN. Przyjęto założenie, że średnia liczba porad/wizyt w poradni rehabilitacji w roku wynosi 1,47 (dane NFZ z 2014 roku – załącznik IV.5 do informacja prezesa NFZ o działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 roku).³³

2.5 Dyskontowanie

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

2.6 Analizowane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono sytuację, w której Botox® we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją preparatu Botox®.

Scenariusz obecny odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem

składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

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

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

Analizę scenariuszową przygotowano w oparciu o założenia:

- dawkowanie preparatu Botox®;
- uwzględnienia prawdopodobieństwa przerwania leczenia.

W tabeli 19 zestawiono zmienne testowane w analizie scenariuszowej (zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5).

W zakresie dawkowania Botox®:

- W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, przyjęto założenie, że przeciętne dawkowanie preparatu Botox® we wnioskowanym wskazaniu wynosi 250 j. (średnia dawka wskazywana przez ekspertów klinicznych w trakcie Spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej (Kraków 04.12.2015)).
- W scenariuszu minimalnym, przyjęto założenie, że przeciętne dawkowanie preparatu Botox® we wnioskowanym wskazaniu wynosi 200 j. (minimalna dawka wskazywana przez ekspertów klinicznych w trakcie Spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej (Kraków 04.12.2015)).
- W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, przyjęto założenie, że przeciętne dawkowanie preparatu Botox® we wnioskowanym wskazaniu wynosi 300 j. (maksymalna dawka wskazywana przez ekspertów klinicznych w trakcie Spotkania

Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej (Kraków 04.12.2015)).

Należy podkreślić, że mimo iż maksymalna dawka jest jednocześnie zalecaną w ChPL i programie lekowym dawką, to wg opinii ekspertów, w praktyce dawka podawana zależy głównie od stanu klinicznego, stąd w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym uzasadnione jest użycie w obliczeniach przeciętnej dawki stosowanej w praktyce klinicznej.

W zakresie prawdopodobieństwa przerwania leczenia:

- W scenariuszach minimalnym i najbardziej prawdopodobnym, zastosowano prawdopodobieństwa wykorzystane w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej, w którym pacjenci przerywają leczenie zgodnie z regułami opisanymi w programie lekowym oraz z powodu zgonu.
- W scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie, że pacjenci nie przerywają leczenia i nie umierają w horyzoncie analizy.*

* Należy podkreślić, że założenie przyjęte w scenariuszu maksymalnym jest całkowicie nierealne w praktyce (nawet jeśli pacjenci nie przerywają leczenia z powodu braku skuteczności, to z pewnością prawdopodobieństwo zgonu w tej populacji nie jest równe 0), niemniej w celu wskazania maksymalnego limitu wydatków we wnioskowanym wskazaniu, zdecydowano o pokazaniu wyników dla tego scenariusza. Scenariusz ten pośrednio adresuje również niepewność dotyczącą liczebności leczonej populacji – patrz rozdział 2.1.2

Tabela 18. Założenia analizy scenariuszowej.

	Liczebności populacji włączanej do leczenia	Dawka preparatu Botox na podanie	Koszt podania leczenia	Koszt monitorowania leczenia (na 4-miesięczny cykl)	Przerwanie leczenia
Scenariusz obecny	1000	Nie dotyczy (0 j.)	Nie dotyczy (0 PLN)	62,30 PLN	Nie dotyczy
Scenariusz minimalny	1000	200 j.	104,00 PLN	62,30 PLN	Jak w analizie ekonomicznej – scenariusz podstawowy (patrz tabela 20)
Scenariusz maksymalny	1000	300 j.	104,00 PLN	62,30 PLN	Brak (patrz tabela 20)
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	1000	250 j.	104,00 PLN	62,30 PLN	Jak w analizie ekonomicznej – scenariusz podstawowy (patrz tabela 20)

Tabela 19. Założenia analizy scenariuszowej – liczba podań/pacjenta.

Cykl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Scenariusz minimalny i najbardziej prawdopodobny	1	0,54	0,62	0,54	0,5	0,46	0,43	0,39	0,36	0,33	0,31	0,28
Scenariusz maksymalny	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

2.7 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej – 1055.2, toksyny botulinowe - 2, w której jest już obecnie refundowana w ramach programów lekowych:

- B.28.: „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)”;
- B.30.: „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)”;
- B.57.: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”;
- B.73.: „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)”.

Wprowadzenie refundacji w nowym wskazaniu nie wiąże się z koniecznością stworzenia oddzielnej grupy limitowej lub dołączenia do istniejącej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia zakresu wskazań refundacyjnych. W związku z powyższym, niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

3 Wyniki

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

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przeprowadzono mnożąc szacowaną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (rozdział 2.1.2) przez sumę czasu pobytu na oddziale rehabilitacji neurologicznej tj. 42 dni i wyceny świadczenia rehabilitacyjnego w warunkach szpitalnych, tj. 100,00 PLN oraz iloczynu średniej liczby porad/wizyt w poradni rehabilitacji tj. 1,47 wizyty i średniej wyceny świadczenia rehabilitacyjnego w warunkach ambulatoryjnych, tj. 33,80 PLN. Dla szacowanej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, tj. 5530 (610-15880) pacjentów, szacowane aktualne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 23 500 764 zł (od 2 592 308 zł do 67 485 014 zł). Należy podkreślić, że wydatki te są prawdopodobnie zawyżone ze względu na fakt, że rehabilitacja spastyczności jest jednym z elementów rehabilitacji pacjentów po udarze. Fakt ten nie wpływa na wiarygodność wyników oszacowań przedstawianych poniżej, ponieważ przyjęto konserwatywne założenie, że czas rehabilitacji pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących terapii toksyną botulinową jest taki sam i nie wpływa na koszty inkrementalne związane z refundacją preparatu Botox®.

Ponieważ preparat Botox® nie jest w tej chwili refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Botox® pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 PLN.

3.2 Scenariusz obecny

W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne dla scenariusza obecnego. Ze względu na różnice w liczebności populacji leczonych, wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: dla scenariuszy minimalnego i najbardziej prawdopodobnego oraz scenariusza maksymalnego.

Tabela 20. Wyniki analizy – scenariusz obecny.

Kategoria kosztów	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Scenariusz najbardziej prawdopodobny i minimalny				
Monitorowanie leczenia	97 633 zł	198 700 zł	278 637 zł	341 088 zł
Rehabilitacja	2 219 946 zł	4 517 988 zł	6 335 585 zł	7 755 563 zł
Razem	2 317 578 zł	4 716 688 zł	6 614 222 zł	8 096 651 zł
Scenariusz maksymalny				
Monitorowanie leczenia	124 600 zł	311 500 zł	498 400 zł	685 300 zł
Rehabilitacja	2 833 124 zł	7 082 810 zł	11 332 496 zł	15 582 182 zł
Razem	2 957 724 zł	7 394 310 zł	11 830 896 zł	16 267 482 zł

3.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Oszacowane koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia w wariancie uwzględniającym RSS wyniosą od [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. W wariancie nieuwzględniającym proponowanego RSS koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą od 6 390 252 zł w 1. roku do 22 324 872 zł w 4. roku i będą wyższe w stosunku do kosztów prowadzenia leczenia w niezmiennych warunkach (scenariusz obecny) o 4 072 674 zł, 8 288 622 zł, 11 623 154 zł i 14 228 221 zł odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 21. Wyniki analizy – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Scenariusz z RSS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Koszt leku (Botox®)				
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	97 633 zł	198 700 zł	278 637 zł	341 088 zł
Koszt rehabilitacji	2 219 946 zł	4 517 988 zł	6 335 585 zł	7 755 563 zł
Koszt całkowity leczenia				
Zmiana kosztów				
Koszt leku (Botox®)				
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt rehabilitacji	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt całkowity leczenia				
Scenariusz bez RSS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Koszt leku (Botox®)	3 909 691 zł	7 956 924 zł	11 158 014 zł	13 658 830 zł
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	97 633 zł	198 700 zł	278 637 zł	341 088 zł
Koszt rehabilitacji	2 219 946 zł	4 517 988 zł	6 335 585 zł	7 755 563 zł
Koszt całkowity leczenia	6 390 252 zł	13 005 310 zł	18 237 377 zł	22 324 872 zł

Zmiana kosztów				
Koszt leku (Botox®)	3 909 691 zł	7 956 924 zł	11 158 014 zł	13 658 830 zł
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt rehabilitacji	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt całkowity leczenia	4 072 674 zł	8 288 622 zł	11 623 154 zł	14 228 221 zł

3.4 Scenariusz minimalny

Oszacowane koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia w wariantcie uwzględniającym RSS wyniosą od [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą od 5 608 313 zł w 1. roku do 19 593 106 zł w 4. roku i będą wyższe w stosunku do kosztów prowadzenia leczenia w niezmiennych warunkach (scenariusz obecny) o 3 290 735 zł, 6 697 237 zł, 9 391 552 zł i 11 496 456 zł odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 22. Wyniki analizy – scenariusz minimalny.

Scenariusz z RSS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Koszt leku (Botox®)				
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	97 633 zł	198 700 zł	278 637 zł	341 088 zł
Koszt rehabilitacji	2 219 946 zł	4 517 988 zł	6 335 585 zł	7 755 563 zł
Koszt całkowity leczenia				
Zmiana kosztów				
Koszt leku (Botox®)				
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt rehabilitacji	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt całkowity leczenia				
Scenariusz bez RSS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Koszt leku (Botox®)	3 127 753 zł	6 365 539 zł	8 926 411 zł	10 927 064 zł
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	97 633 zł	198 700 zł	278 637 zł	341 088 zł
Koszt rehabilitacji	2 219 946 zł	4 517 988 zł	6 335 585 zł	7 755 563 zł
Koszt całkowity leczenia	5 608 313 zł	11 413 925 zł	16 005 774 zł	19 593 106 zł

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

Zmiana kosztów				
Koszt leku (Botox®)	3 127 753 zł	6 365 539 zł	8 926 411 zł	10 927 064 zł
Koszt podania leczenia	162 982 zł	331 698 zł	465 141 zł	569 392 zł
Koszt monitorowania	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt rehabilitacji	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt całkowity leczenia	3 290 735 zł	6 697 237 zł	9 391 552 zł	11 496 456 zł

3.5 Scenariusz maksymalny

Oszacowane koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia w wariantcie uwzględniającym RSS wyniosą od [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą od 9 153 244 zł w 1. roku do 50 342 842 zł w 4. roku i będą wyższe w stosunku do kosztów prowadzenia leczenia w niezmiennych warunkach (scenariusz obecny) o 6 195 520 zł, 15 488 800 zł, 24 782 080 zł i 34 075 360 zł odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 23. Wyniki analizy – scenariusz maksymalny.

Scenariusz z RSS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Koszt leku (Botox)				
Koszt podania leczenia	208 000 zł	520 000 zł	832 000 zł	1 144 000 zł
Koszt monitorowania	124 600 zł	311 500 zł	498 400 zł	685 300 zł
Koszt rehabilitacji	2 833 124 zł	7 082 810 zł	11 332 496 zł	15 582 182 zł
Koszt całkowity leczenia				
Zmiana kosztów				
Koszt leku (Botox)				
Koszt podania leczenia	208 000 zł	520 000 zł	832 000 zł	1 144 000 zł
Koszt monitorowania	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt rehabilitacji	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt całkowity leczenia				
Scenariusz bez RSS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
Koszt leku (Botox)	5 987 520 zł	14 968 800 zł	23 950 080 zł	32 931 360 zł
Koszt podania leczenia	208 000 zł	520 000 zł	832 000 zł	1 144 000 zł
Koszt monitorowania	124 600 zł	311 500 zł	498 400 zł	685 300 zł
Koszt rehabilitacji	2 833 124 zł	7 082 810 zł	11 332 496 zł	15 582 182 zł
Koszt całkowity leczenia	9 153 244 zł	22 883 110 zł	36 612 976 zł	50 342 842 zł

Zmiana kosztów				
Koszt leku (Botox)	5 987 520 zł	14 968 800 zł	23 950 080 zł	32 931 360 zł
Koszt podania leczenia	208 000 zł	520 000 zł	832 000 zł	1 144 000 zł
Koszt monitorowania	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt rehabilitacji	- zł	- zł	- zł	- zł
Koszt całkowity leczenia	6 195 520 zł	15 488 800 zł	24 782 080 zł	34 075 360 zł

4 Podsumowanie i wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę wpływu na budżet NFZ zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej u dorosłych pacjentów. Koszty refundacji w niniejszej analizie ograniczono do kosztów preparatu Botox®, ponieważ w chwili obecnej żaden z dostępnych preparatów toksyny botulinowej nie jest zarejestrowany ani refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia oraz koszty rehabilitacji. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując czteroletni horyzont analizy. Koszt terapii preparatem Botox® szacowano w oparciu o aktualne w dniu wnioskowania obwieszczenie MZ oraz zaproponowany przez wnioskodawcę RSS.

Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy brak wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie liczebności docelowej populacji oraz przeciętnej dawki preparatu Botox® stosowanej w tej populacji, a także brak danych klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo 4-letniej terapii toksyną botulinową we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że prezentowane ograniczenia starano się uwzględnić w analizie scenariuszowej.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia w wariancie uwzględniającym RSS wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. W wariancie nieuwzględniającym proponowanego RSS koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą od 6 390 252 zł w 1. roku do 22 324 872 zł w 4. roku i będą wyższe w stosunku do kosztów prowadzenia leczenia w niezmiennych warunkach (scenariusz obecny) o 4 072 674 zł, 8 288 622 zł, 11 623 154 zł i 14 228 221 zł odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.
- Dla scenariusza minimalnego koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia w wariancie uwzględniającym RSS wyniosą od [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. W wariancie nieuwzględniającym proponowanego RSS koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą od 5 608 313 zł w 1. roku do 19 593 106 zł w 4. roku i będą wyższe w stosunku do kosztów prowadzenia leczenia w niezmiennych warunkach (scenariusz obecny) o 3 290 735 zł, 6 697 237 zł, 9 391 552 zł i 11 496 456 zł odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

- Dla scenariusza maksymalnego koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia w wariantcie uwzględniającym RSS wyniosą od [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia wyniosą od 9 153 244 zł w 1. roku do 50 342 842 zł w 4. roku i będą wyższe w stosunku do kosztów prowadzenia leczenia w niezmiennych warunkach (scenariusz obecny) o 6 195 520 zł, 15 488 800 zł, 24 782 080 zł i 34 075 360 zł odpowiednio w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Analiza wykazała umiarkowany wzrost wydatków NFZ związanych z wprowadzeniem refundacji preparatu Botox® w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w wysokości [REDACTED] odpowiednio w 4. roku analizy przy założeniach scenariusza najbardziej prawdopodobnego w wariantcie uwzględniającym RSS.

Aneks 1. Częstość zaburzeń połykania w populacji po udarze mózgu

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

* w zależności od metody pomiaru.

Aneks 3. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet

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

7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	3.4; 3.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	2.6	
9	<p>¶ Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</p>	2.1-2.6	częściowo nie dotyczy – lek refundowany, wniosek o poszerzenie wskazania refundacyjnego
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączono
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	2.2	4 lata
12	<p>¶ Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?</p>	2.1.3 i 2.1.4	
13	<p>¶ Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?</p>	2.1.3 i 2.1.4	
14	<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach:</p> <p>a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,</p> <p>b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</p>	3.3-3.5	
15	<p>¶ Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?</p>	nie dotyczy	lek refundowany, wniosek o poszerzenie wskazania refundacyjnego
16	<p>¶ Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?</p>	nie dotyczy	lek refundowany, wniosek o poszerzenie wskazania refundacyjnego

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.....	14
Tabela 3. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.....	15
Tabela 4. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu – dane rejestrowe.....	16
Tabela 5. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu – szczegółowe dane.....	16
Tabela 6. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami – statystyki JGP z 2014 roku.....	17
Tabela 7. Częstość występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze.....	18
Tabela 8. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS.....	18
Tabela 9. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.....	21
Tabela 10. Częstość infekcji w badaniu Langhorne 2000.....	22
Tabela 11. Szacowanie liczebności populacji docelowej, na podstawie założeń uzyskanych z danych literaturowych.....	23
Tabela 12. Opinie ekspertów na temat wielkości populacji docelowej.....	24
Tabela 13. Dane ze sprawozdań NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.....	24
Tabela 14. Liczebność populacji leczonej.....	25
Tabela 15. Obecny i wnioskowany poziom finansowania preparatu Botox® (toksyna botulinowej typu A).....	29
Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku w programie lekowym.....	30
Tabela 17. Wycena procedury związanej z monitorowaniem stanu pacjentów.....	31
Tabela 18. Założenia analizy scenariuszowej.....	35
Tabela 19. Założenia analizy scenariuszowej – liczba podań/pacjenta.....	35
Tabela 20. Wyniki analizy – scenariusz obecny.....	38
Tabela 21. Wyniki analizy – scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	39
Tabela 22. Wyniki analizy – scenariusz minimalny.....	42
Tabela 23. Wyniki analizy – scenariusz maksymalny.....	45

Piśmiennictwo

- ¹ Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 231-241.
- ² World Health Organization. The World Health Report. WHO 2000.
- ³ Szczudlik A [red.] Postępowanie w udarze mózgu, *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42 (supl. 3).
- ⁴ Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- ⁵ Sommerfeld DK, Eek E, Svensson A-K, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. *Stroke*. 2004;35:134-139.
- ⁶ Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et. al. European Consensus Table On The Use Of Botulinum Toxin Type A In Adult Spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13–25.
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją Leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Analiza weryfikacyjna. 23 sierpnia 2013.
- ⁸ Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: A prospective, observational trial. *Journal of Neurology* 2010;257:1067–1072.
- ⁹ Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 2002;16(5):515-22.
- ¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typ A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69). Analiza weryfikacyjna. 30 kwietnia 2014.
- ¹¹ http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
- ¹² Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):581-98.
- ¹³ Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 20.11.2015].
- ¹⁴ Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D et al. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006;37:1837-1843.

- ¹⁵ Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41, 4: 291–295.
- ¹⁶ Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B, Mańka-Gaca I, et al. Estimates of stroke incidence and case fatality in Zabrze, 2005-2006. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrze w latach 2005–2006. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45, 1: 3–10.
- ¹⁷ Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K; WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1833-40.
- ¹⁸ 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. Warszawa 2013.
- ¹⁹ Lundstrom E, Smits A, Terent A, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010; 42 (4):296–301.
- ²⁰ Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology*. 2008; 15 (6):533–539.
- ²¹ Peter P. Urban, Thomas Wolf, Michael Uebele, et al. Occurrence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010; 41 (9):2016–2020.
- ²² Leathley M.J., Gregson J.M., Moore A.P., et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. *Clin Rehab* 2004; 18: 438-443.
- ²³ Welmer A.K., von Arbin M.H., Holmqvist L.W., et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 247-253.
- ²⁴ Lundstrom E. Spasticity after first-ever stroke. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 464. Uppsala 2009, p 67.
- ²⁵ Earl N, James L, Shi G, Demos G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA in Lower Limb Spasticity: Safety results from a pooled analysis. *Journal of the Neurological Sciences* (2013) 333 SUPPL. 1 (e564). Date of Publication: 15 Oct 2013.
- ²⁶ Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41:2016–2020.
- ²⁷ Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2564-70.
- ²⁸ Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46. Review.

²⁹ Remesso GC, Fukujima MM, Chiappetta AL, Oda AL, Aguiar AS, Oliveira Ade S, do Prado GF. Swallowing disorders after ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Oct;69(5):785-9.

³⁰ Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1223-9.

³¹ Kwah LK, Harvey LA, Diong JH, Herbert RD. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study. *J Physiother.* 2012;58(1):41-7.

³² Uchwała Nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r.

<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html> [dostęp: 07.12.2015].

³³ Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.

<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html> [dostęp: 07.12.2015].

³⁴ 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).

³⁵ 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1092015bp,6460.html>

³⁶ 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>

³⁷ Załącznik 1r (Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej) do zarządzenia nr 80/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 roku

<http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802013dsoz,5837.html>

³⁸ Załącznik 1n (Katalog zakresów świadczeń) do zarządzenia nr 80/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 roku

<http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802013dsoz,5837.html>

- ³⁹ Sreeraj K, Thomas I, Nampoothiri M, Balan CS. Prevalence of post stroke complications in south India: a descriptive study. *International Journal Of Pharmacy & Technology*. 2012;4(1):3859-3868.
- ⁴⁰ Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouschot J. Infection after Acute Ischemic Stroke: Risk Factors, Biomarkers, and Outcome. *Stroke Research and Treatment*. 2011. Article ID 830614, 8 pages.
- ⁴¹ Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52: 236–241.
- ⁴² De Pippo KL, Holas MA, Reding MJ. The burke dysphagia screening test: validation of its use in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:1284 –1286.
- ⁴³ Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *BMJ*. 1987;295:411– 414.
- ⁴⁴ Gottlieb D, Kipnis M, Sister E, Vardi Y, Brill S. Validation of the 50ml 3 drinking test for evaluation of post-stroke dysphagia. *Disabil Rehabil*. 1996;18:529 –532.
- ⁴⁵ Hinds NP, Wiles CM. Assessment of swallowing and referral to speech and language therapists in acute stroke. *QJM*. 1998;91:829–835.
- ⁴⁶ Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, MacMahon J. Aspiration in acute stroke: A clinical study with videofluoroscopy. *QJM*. 1993;86:825– 829.
- ⁴⁷ Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH, Choo PW. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia*. 2001;16:1– 6.
- ⁴⁸ Odderson IR, Keaton JC, McKenna BS. Swallow management in patients on an acute stroke pathway: quality is cost effective. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:1130 –1133.
- ⁴⁹ Wade DT, Hewer RL. Motor loss and swallowing difficulty after stroke: frequency, recovery, and prognosis. *Acta Neurol Scand*. 1987;76:50 –54.
- ⁵⁰ Chua KSG, Kong KH. Functional outcome in brainstem stroke patients after rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:194 –197.
- ⁵¹ Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, Herrington LR, Weisberg LA, Foundas AL. Aspiration in patients with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:14–19.
- ⁵² Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization. *Dysphagia*. 1999;14:85–92.
- ⁵³ Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Crone R, Hughes D, Tallis RC, Thompson DG. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet*. 1997;350:686–692.
- ⁵⁴ Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Power M, Singh KD, Nicholson DA, Tallis RC, Thompson DG. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology*. 1998;115:1104 –1112.
- ⁵⁵ Kim H, Chung CS, Lee KH, Robbins J. Aspiration subsequent to a pure medullary infarction: lesion sites, clinical variables, and outcome. *Arch Neurol*. 2000;57:478–483.
- ⁵⁶ Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*. 1999;30:744 –748.

- ⁵⁷ Meng NH, Wang TG, Lien IN. Dysphagia in patients with brainstem stroke: Incidence and outcome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79: 170-175.
- ⁵⁸ Parker C, Power M, Hamdy S, Bowen A, Tyrrell P, Thompson DG. Awareness of dysphagia by patients following stroke predicts swallowing performance. *Dysphagia.* 2004;19:28-35.
- ⁵⁹ Sala R, Munto MJ, de la Calle J, Preciado I, Miralles T, Cortes A, Molla R, Alcaide M. Swallowing changes in cerebrovascular accidents: incidence, natural history, and repercussions on the nutritional status, morbidity, and mortality. *Rev Neurol.* 1998;27:759-766.
- ⁶⁰ Schelp AO, Cola PC, Gatto AR, Silva RG, Carvalho LR. [Incidence of oropharyngeal dysphagia associated with stroke in a regional hospital in Sao Paulo State - Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:503-506.
- ⁶¹ Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, Ross I. What influences outcome of stroke-pyrexia or dysphagia? *Int J Clin Pract.* 2001;55:17-20.
- ⁶² Smithard DG, O'Neill PA, Park C, Morris J, Wyatt R, England R, Martin DF. Complications and outcome after stroke: does dysphagia matter? *Stroke.* 1996;27:1200-1204
- ⁶³ Teasell R, Foley N, Fisher J, Finestone H. The incidence, management, and complications of dysphagia in patients with medullary strokes admitted to a rehabilitation unit. *Dysphagia.* 2002;17:115-120.