

Dysport® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w obrębie stawu skokowego

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ipsen Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Cel analizy	5
2 Metodyka	6
2.1 Strategia analizy	6
2.2 Opis modelu	6
2.3 Analizowane efekty zdrowotne	6
2.4 Perspektywa analizy	7
2.5 Horizont czasowy analizy	7
2.6 Analizowane koszty	8
2.6.1 Koszt wnioskowanego leku	8
2.6.2 Koszt technologii opcjonalnych	10
2.7 Dyskontowanie	11
2.8 Założenia analizy ilorazu kosztu i efektu	11
2.9 Analiza wrażliwości	11
3 Wyniki	13
3.1 Analiza podstawowa	13
3.2 Analiza wrażliwości	14
3.2.1 Wariant minimalny	14
3.2.2 Wariant maksymalny	14
4 Ograniczenia i dyskusja	16
5 Wnioski	18
Aneks 2. Przegląd dowodów ekonomicznych	22
Spis tabel	26
Bibliografia	28

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashworth (ang. <i>Modified Ashworth Scale</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	polski złoty
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie ekonomicznych aspektów związanych z refundacją preparatu Dysport w leczeniu poddaruwejspasztyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości preparatu Dysport nad technologią obecnie refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (Botox), zgodnie z art. 13.3 Ustawy refundacyjnej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Metody

Analizę kosztów terapii lekiem Dysport przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem toksyny botulinowej typu A obecnie refundowanym w analizowanym wskazaniu - lekiem Botox. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 17 tygodni (1 podanie leku). Ze względu na brak współpłacenia, odstąpiono od przedstawiania analizy dla perspektywy wspólnej (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego). W analizie uwzględniono tylko koszty leków. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż są one takie same dla obu preparatów i tym samym nie różnicują wyników analizy. Koszty terapii preparatami Dysport i Botox szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 26 kwietnia 2017 r. oraz dane DGL z dn. 24 maja 2017 r. W analizie przedstawiono wariant, w którym preparat Dysport jest refundowany w grupie 1055.3, toksyny botulinowe - 3.

Wyniki

Wnioski

Analiza wykazała, że [redacted], jednocześnie należy podkreślić, że lekarze i pacjenci uzyskują możliwość bardziej kompleksowego leczenia spastyczności tj. ostrzykiwania dodatkowych grup mięśniowych, które w chwili obecnej nie są zaopatrywane w ramach istniejącego programu lekowego.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie ekonomicznych aspektów związanych z refundacją preparatu Dysport w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości preparatu Dysport nad technologią obecnie refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (Botox), zgodnie z art. 13.3 Ustawy [Ustawa refundacyjna] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Dysport) oraz jedynej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu technologii opcjonalnej tj. preparatu Botox (patrz załączona dokumentacja). [AEK Dysport 2017] Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

2.2 Opis modelu

Model analizy został zaimplementowany w skoroszybie Excel razem z analizą wpływu na budżet. Model opiera się tych samych założeniach dotyczących kosztów leczenia co analiza wpływu na budżet, przy czym, że względu na horyzont obserwacji, wyniki są ograniczone do 1 cyklu leczenia. Przyjęto założenie, że 1 cykl to około 17 tygodni, co wynika z faktu, że w ciągu roku programu możliwe są maksymalne 3 dawki toksyny.

Skoroszyt modelu składa się z następujących arkuszy:

- „Dane wejściowe” - pozwala zdefiniować parametry analizy;
- „CMA-wyniki” - pokazuje wyniki analizy;
- „Populacja” - oblicza populację leczonych;
- „Obliczenia” - arkusz obliczeniowy;
- „Rehabilitacja” - szacuje koszty rehabilitacji;
- „Wartości użyteczności” - szacuje wartości użyteczności stanów zdrowia na użytek analizy ilorazu efektu i kosztu;
- „Dane kosztowe” - zestawienie danych kosztowych użytych w analizie;
- „Dawkowanie” - szacunki dawkowania i rozwoju rynku użyte w analizie;
- „DGL2016”, „DGL2017” - arkusze z danymi i źródłowymi DGL;
- „Lista” - arkusz roboczy.

W kolejnych rozdziałach opisano szczegóły założeń analizy.

2.3 Analizowane efekty zdrowotne

Jedynym analizowanym efektem klinicznym w modelu jest odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją wnioskowanego programu lekowego tj. redukcję wyniku MAS o co najmniej 1 punkt. Analizowany efekt pozwala oszacować wartość użyteczności na użytek analizy ilorazu efektu i kosztu (QUR) - patrz arkusz „Wartości użyteczności”.

W analizie wykorzystano średni efekt redukcji wyniku MAS o co najmniej 1 punkt w badaniach dla preparatu Dysport ([REDACTED] i Pittock 2003) i badaniach dla preparatu Botox (badania REFLEX i Kaji 2010). [AEK Dysport 2017] W szacunkach, przyjęto założenie, że pacjenci pozostają w danym stanie (odpowiedź lub jej brak) do czasu kolejnego pomiaru spastyczności w badaniu (np. pacjenci rozpoczynają leczenie z brakiem odpowiedzi i w tym stanie są przez cały tydzień, tj. do 1 tygodnia w którym dostępne są wyniki oceny MAS etc.). W oparciu o te dane oraz wartości użyteczności dla stanu bez i z odpowiedzią MAS, które przyjęto na poziomie raportowanym w AWA dla leku Botox [AWA Botox KD] [REDACTED]

[REDACTED] - patrz tabela poniżej.

Tab. 1. Szacowanie wartości użyteczności na użytek analizy ilorazu kosztu i efektu.

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

2.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na brak współpłacenia (leczenie realizowane w ramach programu lekowego z 100% refundacją), odstąpiono od przedstawiania perspektywy wspólnej płatnik publiczny i pacjenta (perspektywa ta jest w tym wypadku tożsama z perspektywą płatnika publicznego).

2.5 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 17 tygodniowy horyzont obserwacji tj. analiza dotyczy 1 podania leku. Przyjęty horyzont analizy wynika z faktu, iż niniejsza analiza jest analiza minimalizacji kosztów tj. polega na porównaniu tylko kosztów terapii przy założeniu braku różnic w efektach klinicznych. Ponieważ koszty terapii różnią się jedynie w zakresie kosztów stosowanych leków (patrz rozdział 2.6), które z kolei mają tożsamą częstość dawkowania, wydłużanie horyzontu obserwacji spowoduje zatem jedynie zwielokrotnienie otrzymywanych wyników tj. nie wnosi żadnych nowych wartości poznawczych dla przedstawionej analizy.

2.6 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku (preparatu Dysport);
- technologii opcjonalnej (preparatu Botox).

W analizie nie uwzględniono innych kosztów związanych z leczeniem tj.: kosztów kwalifikacji do leczenia, podania leczenia oraz monitorowania leczenia, ponieważ uznano, że są one takie same dla obu analizowanych preparatów i nie stanowią czynnika różnicującego wyniki analizy.

Ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa obu analizowanych preparatów toksyny botulinowej typu A, również koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy.

2.6.1 Koszt wnioskowanego leku

2.6.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Zgodnie z zapisami artykułu 14. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696), minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: **bezpłatnie** w przypadku leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej - 1055.3, toksyny botulinowe - 3, 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).

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.

2.6.1.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

[REDACTED]

2.6.1.3 Koszt preparatu Dysport

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

--	--	--

2.6.1.4 Dawkowanie preparatu Dysport

W analizie przyjęto 3 warianty [REDACTED].

W analizie podstawowej [REDACTED]
[REDACTED]

W analizie wrażliwości, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółowy sposób wyliczenia wartości poszczególnych dawek przedstawiono w arkuszu „Dawkowanie”.

2.6.2 Koszt technologii opcjonalnych

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

[REDACTED] Dokładne oszacowania kosztu znajdują się w modelu ekonomicznym w arkuszu „Dane kosztowe”.

[REDACTED]
[REDACTED]

W analizie przyjęto, że dawka Botox na podanie wynosi 300 j. co jest zgodne z zapisami programu lekowego oraz było przedmiotem weryfikacji przez AOTMiT w AWA dla leku Botox. [AWA Botox KD]

Tab. 5. Koszt technologii opcjonalnej.

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 17-tygodniowego horyzontu analizy, nie dyskontowano zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych leczenia.

2.8 Założenia analizy ilorazu kosztu i efektu

Analizy ilorazu kosztu i efektu opiera się na wartościach użyteczności dla stanów:

- brak odpowiedzi MAS;
- odpowiedź MAS;

gdzie odpowiedź MAS jest zdefiniowana jako redukcja wyniku MAS o co najmniej 1 punkt.

Ponieważ w toku przeglądu systematycznego piśmiennictwa (patrz aneks 1) nie zidentyfikowano wartości użyteczności dla tak zdefiniowanych stanów, w analizie wykorzystano dane przedstawione w AWA dla leku Botox [AWA Botox KD] tj. 0,47 dla braku odpowiedzi oraz 0,51 dla odpowiedzi MAS (patrz str. 47 AWA Botox). W oparciu o raportowane w badaniach klinicznych dla preparatu Botox i Dysport odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź MAS w kolejnych tygodniach obserwacji, oszacowano średnią wartość użyteczności stanu dla całego cyklu analizy (patrz Tab. 1), którą wykorzystano w szacunkach ilorazu kosztu i efektu. Ponieważ wartość ta nie różnicuje ocenianych technologii (co jest fundamentalnym założeniem w przypadku wyboru analizy minimalizacji kosztów), wyliczonej wartości użyteczności nie poddano analizie wrażliwości.

2.9 Analiza wrażliwości

Niniejsza analiza jest prostą analizą porównującą koszty stosowania dwóch preparatów toksyny botulinowej - Dysport i Botox. Ponieważ sposób podania i monitorowania leczenia a także skuteczność i bezpieczeństwo terapii nie różnicuje porównywanych technologii, jedynym kosztem uwzględnionym w analizie jest koszt leków. Ze względu na krótki horyzont analizy (1 podanie) oraz brak merytorycznych przesłanek do wydłużania tego horyzontu (patrz argumentacja w rozdziale 2.5), całość analizy ogranicza się do porównania kosztów zakupu porównywanych leków.

W analizie wyróżniono zatem dwa warianty:

- minimalny, [redacted]
[redacted]
[redacted] oraz
- maksymalny, [redacted]
[redacted]
[redacted]

Ze względów opisanych w rozdziale 2.6.1.3 analizę przedstawiono w [REDACTED]
[REDACTED]

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Wariant minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[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 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było określenie ekonomicznych aspektów związanych z refundacją preparatu Dysport w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS \geq 2) w obrębie stawu skokowego. Analizę kosztów terapii lekiem Dysport przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem toksyny botulinowej typu A obecnie refundowanym w analizowanym wskazaniu - lekiem Botox. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 17 tygodni (1 podanie leku). Ze względu na brak współpłacenia, odstąpiono od przedstawiania analizy dla perspektywy wspólnej (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego). W analizie uwzględniono tylko koszty leków. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż są one takie same dla obu preparatów i tym samym nie różnicują wyników analizy. Koszty terapii preparatami Dysport i Botox szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 26 kwietnia 2017 r. oraz dane DGL z dn. 24 maja 2017 r. W analizie przedstawiono wariant, w którym preparat Dysport jest refundowany w grupie 1055,3, toksyny botulinowe - 3. Analiza wrażliwości objęła warianty minimalny i maksymalny w których testowano

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podobnym ograniczeniem jest również przyjęta dawka Botox (300 j.) przy czym należy podkreślić, że zapisy programu lekowego i ChPL dla Botox, w przeciwieństwie do Dysport nie zawierają zakresu dawkowania. Należy również podkreślić, że w AWA dla leku Botox [AWA Botox KD] przyjęcie innej niż 300 j. dawki było przedmiotem krytyki ze strony AOTMiT, stąd w niniejszej analizie nie zdecydowano się na testowanie innej dawki Botox niż 300 j.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Wnioski

Analiza wykazała, że [REDACTED]
[REDACTED]

Jednocześnie należy podkreślić, że z chwilą objęcia refundacją leku Dysport we wskazaniu spastyczność kończyny dolnej lekarze i pacjenci uzyskają możliwość bardziej kompleksowego leczenia spastyczności tj. ostrzykiwania dodatkowych grup mięśniowych, które w chwili obecnej nie są zaopatrywane w ramach istniejącego programu lekowego.

Aneks 1. 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 04.05.2017. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukiwanie bazy Medline), 04.05.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	26 3 510
#2	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	23 775
#3	'leg'/exp OR 'leg'	391 418
#4	'lower limb'/exp OR 'lower limb'	314 206
#5	'ankle'/exp OR 'ankle'	81 333
#6	'foot'/exp OR 'foot'	165 247
#7	'gait'/exp OR 'gait'	71 989
#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	607 376
#9	#1 AND #2 AND #8	869
#10	utilit*	217 400
#11	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	436 118
#12	#10 OR #11	637 810
#13	#9 AND #12	82

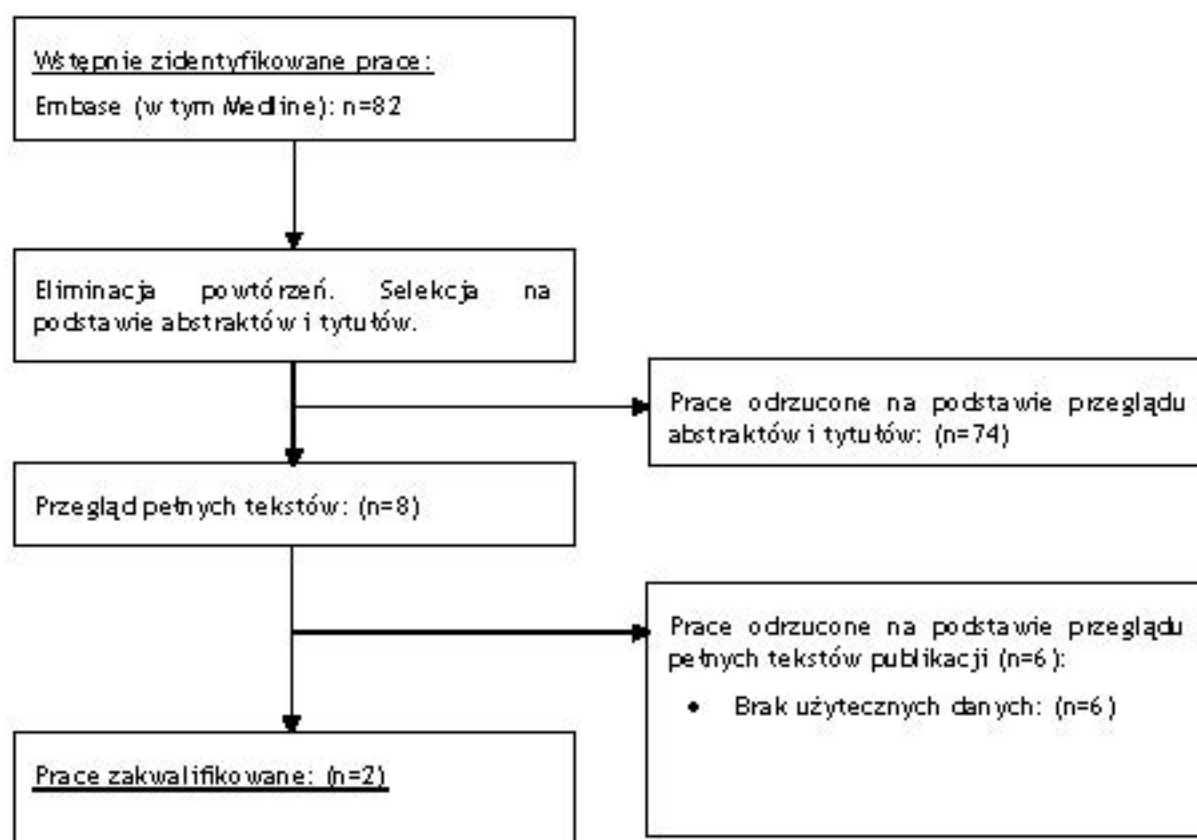
Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 8 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA [Moher 2009] przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 2 badania spełniły kryteria włączenia.

Rys. 1. 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 ≤ 2).

Wyniki uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36 przeliczono na wartości użyteczności EQ-5D zgodnie z algorytmem zaproponowanym w publikacji Ara 2008 [Ara 2008]. Obliczone wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej (wartości te zbliżone są do wartości oszacowanej w modelu, tj. 0,47).

Tab. 16. 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 w po udarze krwotocznym lub niedokrwiennym co najmniej rok przed włączeniem do badania, ze spastycznością lub	Początek obserwacji	0,54	[Rydwik 2006]

zmniejszeniem zakresu ruchu w kończynach dolnych			
107 pacjentów po udarze krwotocznym lub niedokrwinnym, z hemiparezą i spastycznością wyrażoną jako MAS ₂	Początek obserwacji	0,52	[Dunđer 2014]

Tab. 17. Przegląd użyteczności - prace wykluczone po analizie pełnego tekstu.

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Demiryrek 2017	Demiryrek B. E., Gündođdu A. A. The evaluation of botulinum toxin injection effect for poststroke spasticity treatment Turk Neuroloji Dergisi 2017 23:1 (15-20)	brak użytecznych danych
Koseoglu 2014	Koseoglu B., Kesikburun B., Öken O. Greater trochanteric pain syndrome: Frequency and associated factors in patients with stroke. Topics in Stroke Rehabilitation (2014) 21:5 (383-390)	brak użytecznych danych
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. Neurorehabilitation and Neural Repair (2013) 27:8 (695-703)	brak użytecznych danych
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. Neuromodulation (2011) 14:1 (38-45)	brak użytecznych danych
Urban 2010	Urban P. P., Wolf T., Uebele M., Marx J. J., Vogt T., Stoeter P., Baumann T., Weibrich C., Mucurievic G. D., Schneider A., Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke (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. Stroke (2008) 39:10 (2803-2808)	brak użytecznych danych

Aneks 2. Przegląd dowodów ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania preparatu Dysport® (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 4.05.2017. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 04.05.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	263 510
#2	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	23 775
#3	'leg'/exp OR 'leg'	391 418
#4	'lower limb'/exp OR 'lower limb'	314 206
#5	'ankle'/exp OR 'ankle'	81 333
#6	'foot'/exp OR 'foot'	165 247
#7	'gait'/exp OR 'gait'	71 989
#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	607 376
#9	#1 AND #2 AND #8	869
#10	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	17 550
#11	#9 AND #10	199
#12	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1 410 694
#13	'economics'/exp OR 'economics'	346 269
#14	#12 OR #13	1 451 938
#15	#11 AND #14	18

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

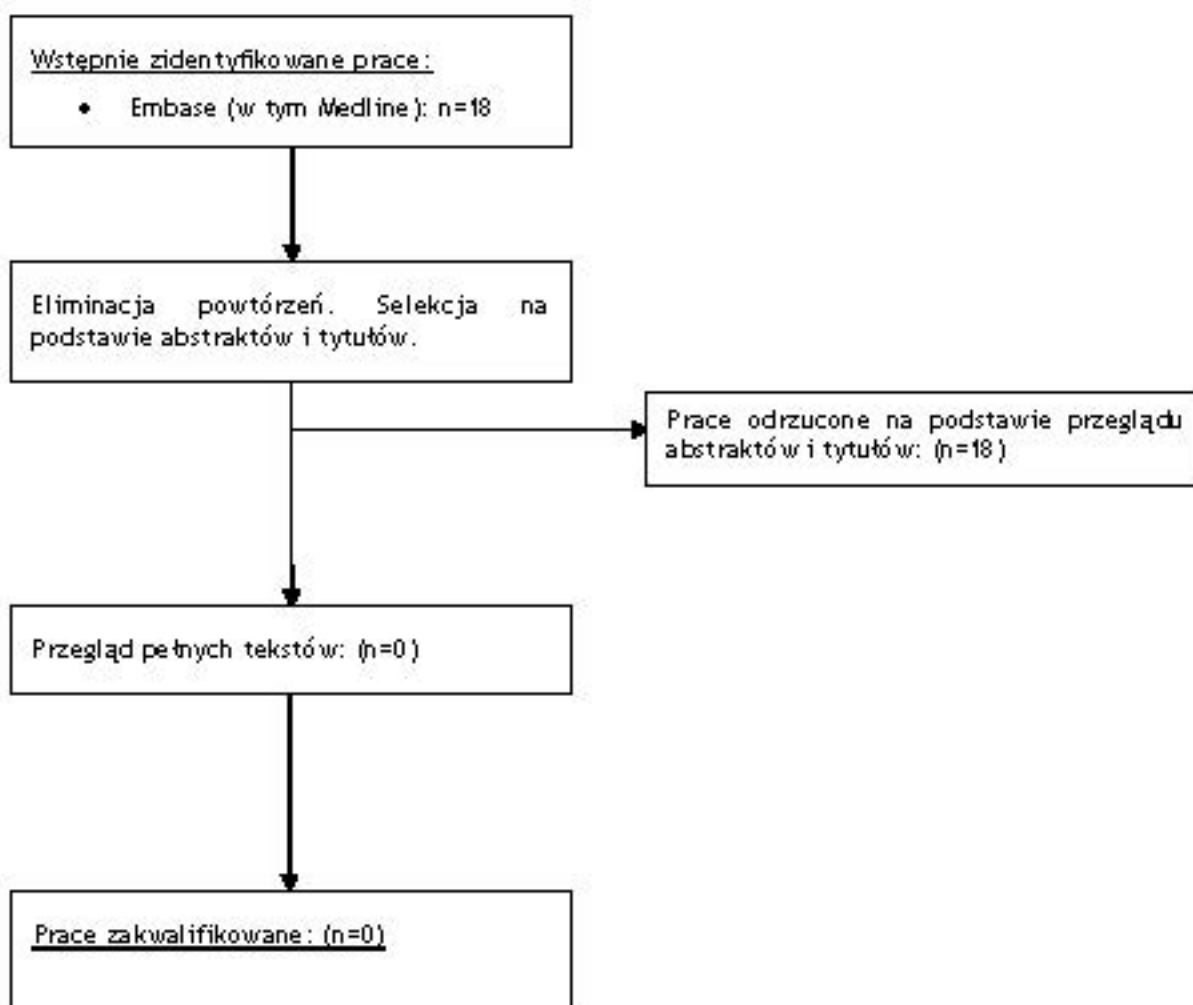
- analiza ekonomiczna, w której porównano koszty i efekty zdrowotne (analizy z wynikami ICER lub ICUR) stosowania wnioskowanej technologii (Dysport) z kosztami i efektami technologii opcjonalnej (standardowe postępowanie) w populacji wskazanej we wniosku.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 18 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. W toku przeszukiwania nie zidentyfikowano publikacji spełniającej kryteria włączenia (diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej). W związku z brakiem identyfikacji badań w populacji wskazanej we wniosku poszerzono zakres przeszukiwania na populacje szerszą niż wskazane we wniosku. W toku poszerzonego przeszukiwania zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia, które dotyczyły 1 analizy farmakoekonomicznej (BoTULS) (diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej).

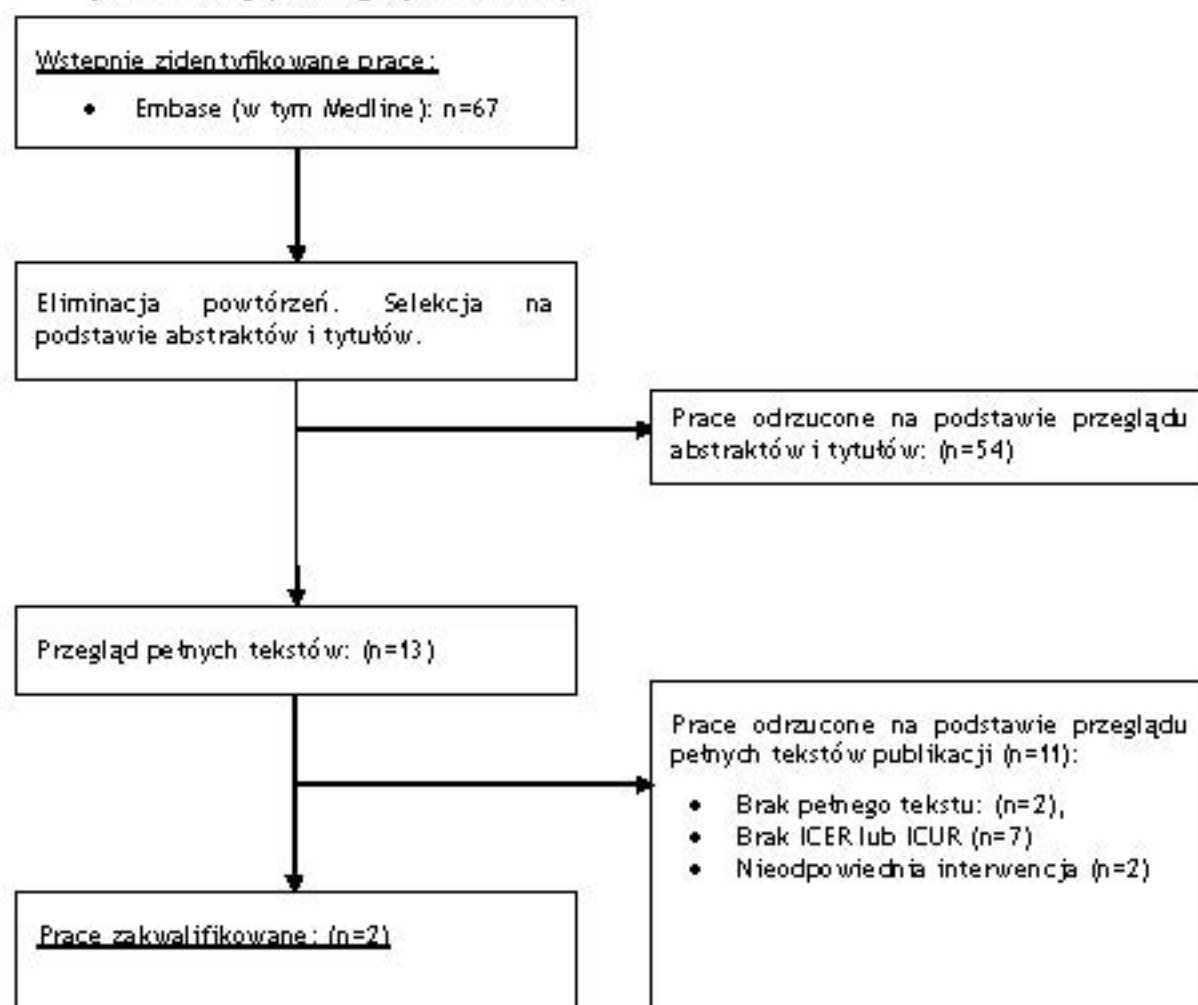
Tab. 19. Poszerzona strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 04.05.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	263 510
#2	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	23 775
#3	#1 AND #2	2659
#4	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	17 550
#5	#3 AND #4	622
#6	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1 410 694
#7	'economics'/exp OR 'economics'	346 269
#8	#6 OR #7	1 451 938
#9	#5 AND #8	67

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej.



Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w spastyczności poudarowej (strategia poszerzona).



Omówienie wyników

Łącznie zidentyfikowano 2 prace spełniające kryteria włączenia.

W badaniu BoTULS oszacowano efektywność kosztową terapii toksyną botulinową na tle standardowego postępowania. Oszacowany w tym badaniu ICER wyniósł 93 500 GBP/QALY.

Tab. 20. Przegląd analiz ekonomicznych - prace włączone.

Kod badania	Referencje
Shackley 2012	Shackley F, Shaw L, Fries C, van Wijck F, Barnes M, Graham L, Ford G, A Steen H, 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)
Shaw 2010	Shaw L, Rodgers H, Fries C, van Wijck F, Shackley F, Steen H, 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)

Tab. 21. Przegląd analiz ekonomicznych - prace wykluczone

Rodzaje badań	Referencje	Przyчины wykluczenia
Robertson 2015	Robertson A, Datta P, Kuse LJ, Page S, Soon J. Real-world data and budget impact analysis for onabotulinum 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 ICER lub KUR
(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 (487)	Nieodpowiednia interwencja (Botox)
(pełny tekst)	Doan QV, Gillard P, Brashear A, Halperin M, Hayward E, Varon S, Lu ZJ. Cost-effectiveness of onabotulinum toxin A 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	Nieodpowiednia interwencja (Botox)
Yagudina 2014	Yagudina R, Kulikova A, Ugrekhidze 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)	Abstrakt, brak pełnego tekstu, nie można określić, jaki preparat oceniano w badaniu,
Bnet 2014	Dinet J, Lambrelli D, Balantiere J. Economic modeling of the use of botulinum toxin A in a homogenous patient population based on real-life clinical practice: Uls-II (the upper limb international spasticity study). <i>Value in Health</i> (2014) 17:7 (A377)	Brak oszacowania ICER lub KUR
Lannin 2012a	Lannin H, Rataliffe 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 the spiky after botulinum toxin A in people with spasticity after stroke. <i>International Journal of Stroke</i> (2012) 7 SUPPL. 1 (29).	Brak oszacowania ICER lub KUR
Borg 2011	Borg J, Ward A, B, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertsgaard F, Åkerlund F, Reuter I, Herrmann C, Satkum L, Wein T, Girard L, Wright H, 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 oszacowania ICER lub KUR
Esquerazi 2006	Esquerazi A. Improvements in health care and cost benefits associated with botulinum toxin treatment of spasticity and muscle overactivity. <i>European Journal of Neurology</i> (2006) 18 SUPPL. 4 (2784)	Brak oszacowania ICER lub KUR
Rodgers 2008	Rodgers H, Shaw L, Price C, Van Wijk F, Barnes M, Graham L, Ford G, Shackley F, Steen H. Study design and methods of the BoTULS trial: A randomized 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	Brak oszacowania ICER lub KUR
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)	Brak oszacowania ICER lub KUR
Wallisch 1997	Wallisch C, W, Mies E, Leoponte F, Bartels C. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A injections in patients with spasticity following stroke: A German perspective. <i>European Journal of Neurology</i> (1997) 4:5 SUPPL. 2 (553-557)	Abstrakt, brak pełnego tekstu, nie można określić, jaki preparat oceniano w badaniu

Spis tabel

Tab. 1. Szacowanie wartości użyteczności na użytek analizy il oraz kosztu i efektu.	7
.....	9
.....	9
.....	9
Tab. 5. Koszt technologii opcjonalnej.	10
.....	13
.....	13
.....	13
.....	13
.....	14
.....	14
.....	14
.....	14
.....	15
.....	15
.....	15
Tab. 15. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 04.05.2017.	19
Tab. 16. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym - mapowanie wyników zdrowotnych (wyniki kwestionariusza SF-36) na skalę EQ-5D.	20
Tab. 17. Przegląd użyteczności - prace wykluczone po analizie pełnego tekstu.	21
Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 04.05.2017.	22
Tab. 19. Poszerzona strategia przeszukiwania bazy Embase (jednoczesne przeszukanie bazy Medline), 04.05.2015.	23
Tab. 20. Przegląd analiz ekonomicznych - prace włączone.	24
Tab. 21. Przegląd analiz ekonomicznych - prace wykluczone.	25

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności.	20
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej.	23
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w spastyczności poudarowej (strategia poszerzona).	24

Bibliografia

- ABC Dysport 2017** Dysport® (kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typ A) w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Ara 2008** 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.
- AWA Botox KD** Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)) w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.18.2016. Data ukończenia: 01.07.2016, dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/109/AWA/109_AWA_OT.4351.18.2016_Botox_2016.07.01.pdf, dostęp: 2017.04.24.
- ChPL Botox** Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox dostępna za pośrednictwem strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Dostęp online: 2017.03.27, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166>
- ChPL Dysport** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport dostępna za pośrednictwem strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Dostęp online: 2017.03.27, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20155>.
- Dundar 2014** 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)
- Komunikat DGL** Komunikat DGL z 24.05.2017 r. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości refundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-luty 2017 r., dostęp online: http://www2.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_6998.html, dostęp: 2017.05.25.
- Moher 2009** 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
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ URZ. Min. Zdr. 2017.51)
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.

Rydwik 2006	Rydwik E. Eliasson S. Akner G. The effect of exercise of the affected foot in stroke patients - A randomized controlled pilot trial. <i>Clinical Rehabilitation</i> (2006) 20:8 (645-655).
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. przyjęte na podstawie Uchwały Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r., dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html , dostęp: 2017.04.24.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).