IGNORANTIA NOCET

Dystardis® (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1.

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 10 stycznia 2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

10 stycznia 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.4.2017.NH.4 Pierwotnie analiza została zakończona 19 lipca 2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości.
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Wnioski i dyskusja; • Modelowanie; • Analiza kosztów; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[redacted]	• Analiza kosztów; • Analiza wrażliwości; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[redacted]	• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych • Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 7

Streszczenie 9

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej 13

2. Strategia analityczna 14

3. Perspektywa 14

4. Horyzont czasowy 15

5. Ocena wyników zdrowotnych 15

5.1. Skuteczność kliniczna 15

5.2. Profil bezpieczeństwa 16

6. Technika analityczna 17

7. Modelowanie 19

7.1. Struktura modelu 20

7.2. Podstawowe parametry demograficzne 23

7.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu 24

7.3.1. Modelowanie stopnia nasilenia objawów na podstawie wyniku w skali AIMS 24

7.3.2. Prawdopodobieństwo remisji 25

7.3.3. Prawdopodobieństwo zgonu 25

7.4. Modelowanie wyniku skali AIMS 27

7.5. Dyskontynuacja leczenia TBZ 30

7.5.1. Dyskontynuacja z powodu nietolerancji 30

7.5.2. Dyskontynuacja z powodu braku skuteczności 33
7.6. Jakość życia w modelu Markowa 33
7.7. Dyskontowanie 35
8. Analiza kosztów 35
8.1. Tetrabenazyna 36
8.2. Koszt BSC 38
8.3. Koszt monitorowania 40
8.4. Koszt działań niepożądanych 41
8.5. Całkowity koszt różniący 42
9. Założenia i dane wejściowe 43
10. Wyniki analizy 44
10.1. Analiza kosztów-użyteczności 44
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji 46
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości 48
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości 60
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej 62
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) 62
13. Walidacja modelu 64
13.1. Walidacja wewnętrzna 65
13.2. Walidacja konwergencji 68
13.3. Walidacja zewnętrzna 68
14. Ograniczenia i założenia 72

15. Podsumowanie i wnioski końcowe 74

16. Dyskusja 75

17. Załączniki 77

17.1. Dawkowanie 77

17.2. Wycena kosztów różniących 80

17.2.1. Koszt substancji medycznych 80

17.2.2. Koszt punktu rozliczeniowego 85

17.2.3. Zarządzenia Prezesa NFZ 85

17.3. Metody statystyczne 86

17.3.1. Regresja logistyczna uporządkowana stanu nasilenia objawów w zależności od skali AIMS 86

17.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych 89

17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych 89

17.4.2. Strategia wyszukiwania 90

17.4.3. Selekcja badań 91

17.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy 93

17.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych 93

17.5. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 96

17.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych 96

17.5.2. Strategia wyszukiwania 97

17.5.3. Selekcja badań 98

17.5.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy 100

17.5.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych 100

17.6. Uzupełniający przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wnioskowana 100

17.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych 101

17.6.2. Strategia wyszukiwania 101

17.6.3. Selekcja badań 102

17.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy 104

17.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych 104

17.7. Uzasadnienie refundacji technologii wnioskowanej we odrębnej grupie limitowej .. 104

17.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 105

18. Spis tabel 108

19. Spis rysunków 111

20. Bibliografia 112

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIMS	ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – skala do oceny ruchów mimowolnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. *cost-consequences analysis*– analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności
EPS	ang. *extrapiramidal symptoms* – objawy pozapiramidowe
EQ-5D	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
LPP	leki przeciwpsychotyczne
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. *quality of life* – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
TBZ	tetrabenazyna
TD	ang. *tardive dyskinesia* – dyskineza późna
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tetrabenazyny (Dystardis®) w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką dyskinezę późną powodującą niepełnosprawność i /lub skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:

- choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych
- choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Późne dyskinezy są definiowane obecnie jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujących mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy, ust oraz tułowia i kończyn. Pojawiają się one jako niepożądany efekt przewlekłego leczenia neuroleptykami. Rozpowszechnienie dyskinez w grupie pacjentów leczonych neuroleptykami szacuje się średnio na 20-35%.

Obecnie stosowaną opcją terapeutyczną jest brak aktywnego leczenia lub leczenie wspomagające lekami o niepotwierdzonej skuteczności.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek będzie refundowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, komparatorem wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, jest brak aktywnego leczenia z możliwością zastosowania BSC.

Do oceny opłacalności stosowania tetrabenazyny (TBZ) względem BSC wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życie skorygowane jego

jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Dodatkowo wykonano analizę kosztów – konsekwencji (CCA – ang. *cost consequences analysis*). W analizie nie mierzono efektów zdrowotnych za pomocą liczby lat życia, ponieważ przyjęto, że wnioskowana technologia nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego chorych. W związku z powyższym odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa opracowany *de novo.* Model pokazuje efekt zdrowotny technologii wnioskowanej w postaci zmniejszenia nasilenia objawów choroby i poprawy jakości życia. W celu odwzorowania tego efektu posłużono się wynikami oceny TD w skali AIMS[1], która jest najczęściej wykorzystywana w badaniach klinicznych do oceny późnych dyskinez. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej.*

W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniono:

- koszt tetrabenazyny,
- koszt BSC,
- koszt działań niepożądanych,
- koszt monitorowania leczenia.

W obliczeniach uwzględniono ponadto założenia proponowanego przez Wnioskodawcę schematu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w [redacted]

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*, *Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* (zwanego dalej *Informatorem o umowach NFZ*),

[1] ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych

Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ, *Komunikatów DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN* (zwanych dalej *Danymi NFZ*) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

W wyniku zastosowania TBZ zamiast BSC chorzy zyskują 0,4 lat życia w pełnym zdrowiu przy poniesieniu dodatkowych kosztów na poziomie [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz na poziomie [redacted] w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS. W wersji z uwzględnieniem RSS współczynnik ICUR przyjmuje wartość [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej.

Progowa cena zbytu netto leku Dystardis®, wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Tetrabenazyna jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na dyskinezy późne. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia. W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu TBZ zamiast BSC jest niższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w wytycznych klinicznych oraz zgodnie z opinią eksperta klinicznego dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej, w Polsce nie jest dostępna żadna technologia o udowodnionej skuteczności w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. W związku z powyższym, finansowanie tetrabenazyny w analizowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dyskinezy późnej.

Ponadto finansowanie tetrabenazyny przyczyni się do realizacji priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia: zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych, rozwój

opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności, poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w podeszłym wieku.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tetrabenazyny (Dystardis®) w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką dyskinezę późną powodującą niepełnosprawność i /lub skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:

- choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych,
- choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- dorośli chorzy z dyskinezą późną o nasileniu i historii leczenia zgodnej z *Charakterystyką produktu leczniczego* (dalej *ChPL*) *Dystardis®.*

Interwencja:

- tetrabenazyna (TBZ) dawkowana zgodnie z *ChPL Dystardis®*.

Komparator:

- brak aktywnego leczenia z możliwością włączenia leków wspomagających (BSC), w ramach którego mogą być stosowane takie leki jak: amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol, trazodon.

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzone za pomocą liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY[2]).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dyskinezy późnej [14].

[2] ang. *quality-adjusted life years*

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [14, 15].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym *de novo* modelu Markova. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*[3], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [59]);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [45].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań,* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których

[3] Rozporządzenie 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

wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 45].

W związku z tym, że w analizie modelowano czas przeżycia całkowitego (efekty działania leku ujawniają się w całym życiu chorego) model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 25-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (patrz rozdział 7.3.3). Odsetek pacjentów przeżywających 25 lat w modelu wynosi poniżej 2%.

5. Ocena wyników zdrowotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie oceny skuteczności i oceny bezpieczeństwa wykonanych w ramach *Analizy klinicznej* [15].

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie TBZ względem komparatora przedstawiono na podstawie 4 badań eksperymentalnych (*Jankovic 1982* [23], *Asher 1981* [3], *Kazamatsuri 1973* [26] i *Kazamatsuri 1972* [27]) oraz 2 badań obserwacyjnych (*Kang 1986* [25] i *Burke 1982* [7]). Liczebność ocenianych grup była niewielka, a okres obserwacji w badaniach zróżnicowany (0,7-4,2 miesięcy w badaniach eksperymentalnych do 40,8 miesięcy w badaniu *Burke 1982*; w badaniu *Kang 1986* nie podano długości okresu obserwacji). We włączonych badaniach eksperymentalnych interwencję badaną i kontrolną otrzymywały te same grupy chorych, co wynika z metodyki badań skrzyżowanych (badanie *Jankovic 1982* i *Asher 1981*) oraz badań, w których porównywane interwencje podawano sekwencyjnie (badanie *Kazamatsuri 1973* i *Kazamatsuri 1972*). W badaniu *Burke* 1982 chorzy otrzymujący TBZ lub leki z grupy BSC pochodzili z tej samej kohorty. W związku z powyższym wnioskowanie o istotności statystycznej wyników z ww. badań możliwe było tylko na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach (nie wykonywano obliczeń własnych).

Analizując wyniki z włączonych badań stwierdzono, iż **TBZ jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z TD i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem braku aktywnego leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC)**. W porównaniu z placebo (PLC), TBZ już po 2 tygodniach stosowania istotnie statystycznie redukuje częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych, tj. objawów najczęściej

występujących w populacji docelowej. Wysoka skuteczność utrzymuje się przez kolejne tygodnie. Natomiast po przerwaniu podawania TBZ częstość występowania tych objawów wzrastała. Ponadto, u większości chorych po rozpoczęciu terapii TBZ w porównaniu do PLC stwierdzono odpowiedź na leczenie: co najmniej umiarkowana poprawa u 60-100% chorych. Jedynie w badaniu *Kazamatsuri 1973* u połowy chorych raportowano łagodną lub niewielką poprawę po 18 tygodniach leczenia (ocena dotyczyła jedynie 6 chorych). Analiza oceny ruchów mimowolnych wskazywała na znaczącą redukcję wyniku w zastosowanej skali po zastosowaniu TBZ względem PLC – blisko 3-krotna redukcja wyniku. Ocena powracania objawów pozapiramidowych wykazała brak istotnych różnic między grupami, zarówno biorąc pod uwagę wynik ogółem, jak i zmianę wyniku w skali NOSIE-30. Można więc wnioskować, iż rozpoczęcie leczenia TBZ nie wiąże się z nawracającymi objawami pozapiramidowymi.

Ocena skuteczności TBZ względem komparatora określona na podstawie 2 badań obserwacyjnych wykazała, iż stosowanie TBZ względem BSC prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u znacząco wyższego odsetka chorych – 52,4% vs 16,7% w badaniu *Kang 1986* oraz 68,4% vs 18,2% w badaniu *Burke 1982*. Wyniki z badania *Kang 1986* świadczą o istotności statystycznej różnicy między grupami.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza oceny bezpieczeństwa stosowania TBZ u chorych została przeprowadzona na podstawie badań jednoramiennych oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wykorzystano w analizie wszystkie dostępne dane o bezpieczeństwie stosowania TBZ, rozszerzając także ocenę bezpieczeństwa o inne populacje chorych. **Analiza częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa tetrabenazyny stosowanej w leczeniu chorych z TD**.

Na podstawie badania obserwacyjnego *Miguel 2017* [34], częstość występowania działań niepożądanych raportowano u 60% chorych, a 40% dotyczyło objawów parkinsonizmu. Czas trwania leczenia w tym badaniu był długi i wynosił 40 miesięcy, a potencjalne działanie TBZ na wywoływanie parkinsonizmu jest znane i zaliczane do specjalnych zagrożeń opisanych w *ChPL Dystardis®* [9]. W innym długookresowym, obserwacyjnym badaniu (*Stacy 1993* [50]), w którym oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, otrzymano zbliżone wyniki. Raportowano zdarzenia niepożądane ogółem na poziomie 43%, a parkinsonizm występował u 36% chorych. Warto zaznaczyć, że zdarzenia te w badaniu *Stacy 1993* ustąpiły po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu TBZ.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 44,4% chorych w badaniu *Kertesz 2015* [29] oraz u 42,9% chorych w badaniu *Kang 1986*, a także u 3 spośród 4 chorych w badaniu *Jankovic 1982*. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami była depresja – 33%, parkinsonizm – do 33%, sedacja o łagodnym nasileniu – 25% i letarg – 19%. Niepokój, spowolnienie, ślinotok i chwiejność chodu również raportowano z częstością 25%, niemniej jednak były to pojedyncze przypadki w ramach badania oceniającego 4 chorych.

Dodatkowo w badanu *Kertesz 2015* oceniano wynik w skali GDS, tj. skali oceniającej występowanie depresji u chorych. W badaniu tym wynik w skali GDS po 6 tygodniach leczenia wynosił 5,2 pkt, co świadczy o występowaniu depresji u części chorych. Niemniej jednak, ograniczone dane w publikacji nie pozwalają na wnioskowanie czy wynik ten zmienił się względem wartości początkowej. U chorych otrzymujących leczenie TBZ depresja jest określana jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, które należy ściśle monitorować przez cały okres leczenia.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego, a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*[4] (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [45, 57].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

[4] Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

W analizie nie mierzono efektów zdrowotnych za pomocą liczby lat życia, ponieważ wnioskowana technologia nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego chorych. W związku z powyższym odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności.

Tetrabenazyna jest pierwszą technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w omawianym wskazaniu. W sytuacji takiej, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* dopuszczalne jest przyjęcie, że komparatorem jest terapia podtrzymująca lub technologie o skuteczności placebo [1]. W związku z tym, że w obecnej sytuacji nie istnieje żaden aktywny komparator o udowodnionej skuteczności, dedykowany do leczenia TD, nie zachodzą okoliczności art. 13.3. Analiza ekonomiczna nie zawiera zatem oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (CUR[5]) uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia oraz analogicznego oszacowania dla komparatora.

Dodatkowo zauważyć należy, że w związku z tym, iż analizowany problem zdrowotny dotyczy powikłania leczenia neuroleptycznego, tj. działania niepożądanego użyteczności wykorzystane do modelowania efektów zdrowotnych są ujemne (patrz rozdział 7.6). Ujemny efekt zdrowotny oznacza stratę liczby lat życia skorygowanych o jakość, przy czym technologia medyczna o wyższej skuteczności sprawia, że strata liczby lat życia maleje (zbliża się do zera). Wskaźniki CUR są ilorazem dodatniego kosztu i ujemnej liczby QALY, co oznacza że przyjmują ujemne wartości i dążą do minus nieskończoności wraz ze wzrostem skuteczności technologii medycznej oraz ze wzrostem kosztu technologii. W tej sytuacji, wskaźniki CUR nie posiadają interpretacji ekonomicznej i nie można wnioskować o opłacalności na ich podstawie. Tę tezę lepiej obrazuje następujący przykład: niech pierwsza technologia charakteryzuje się kosztem 100 PLN i skutkuje spadkiem użyteczności -0,1 QALY, a druga technologia kosztuje 1000 PLN i skutkuje ubytkiem użyteczności wynoszącym -1 QALY. Jest oczywiste, że pierwsza technologia jest tańsza i skuteczniejsza a mimo to wskaźniki CUR dla obu technologii wynoszą tyle samo -1000 PLN/QALY. Na podstawie wartości CUR można wyciągnąć błędny wniosek, że obie technologie mają taką samą efektywność kosztową. Prawidłowe wnioskowanie można przeprowadzić wyłącznie na podstawie wskaźników inkrementalnych, które posiadają interpretację zarówno dla ujemnych jak i dodatnich wartości: w przedstawionym przykładzie koszt inkrementalny wynosi -900

[5] ang. *cost-utility ratio*

PLN a inkrementalne QALY 0,9, co oznacza że pierwsza technologia dominuje drugą. W tej sytuacji prezentowanie wyników dla współczynników CUR wydaje się być dodatkowo nie uprawnione.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [57]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [58]).

W związku z aktualizacją danych kosztowych (patrz rozdział 8) wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013—2015* [41]. PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN. Tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 135 514 PLN.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania TBZ *vs.* BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano niejednorodny model Markowa opracowany *de novo.* Oceniono, że prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych zdarzeń uwzględnionych (np. zgonów) w modelu nie jest stałe w czasie w związku z czym wybór modelu niejednorodnego będzie bardziej wiarygodnie odpowiadał rzeczywistości.

Model pokazuje efekt zdrowotny technologii wnioskowanej w postaci zmniejszenia nasilenia objawów choroby i poprawy jakości życia. W celu odwzorowania tego efektu posłużono się wynikami oceny TD w skali AIMS[6], która jest najczęściej wykorzystywana w badaniach klinicznych do oceny późnych dyskinez [38]. Skala ta zawiera 12 pytań, w których oceniający nadaje punkty: 0 – brak objawu, 1 – bardzo nieznaczny, 2 – łagodne nasilenie, 3 – umiarkowane nasilenie, 4 – ciężkie nasilenie. Pytania 1-7 dotyczą objawów motorycznych u

[6] ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych

chorego: ruchów w obrębie twarzy, ruchów w obrębie kończyn i ruchów tułowia. Pytania od 8-10 dotyczą natomiast ogólnej oceny nasilenia objawów. Wynik pytania 8 można interpretować jako ogólny stopień nasilenia objawów. Ostatnie dwa pytania dotyczą problemów stomatologicznych (patrz *Guy 1976* [19]). Istnieje także wersja skali zawierająca 14 pytań, jednak jej zasadnicza część (pytania od 1 do 10 nie różnią się) [52]. Ze względu na fakt, że nie istnieją jednolite zasady dotyczące prezentowania wyniku oceny stopnia nasilenia choroby[7] w niniejszej analizie określony wynik skali AIMS będzie oznaczać sumę ocen z pytań od 1 do 7. W modelu wykorzystywane będą w szczególności: średni wynik skali AIMS i odchylenie standardowe wyniku w skali AIMS.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 100 cyklom. Długość jednego cyklu wynosi 3 miesiące. Przyjęto więc czas modelowania równy 100 cyklom, co przekłada się na 25-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni[8]).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono dwa wzajemnie wykluczające się stany zdrowia, z których pierwszy dodatkowo dzieli się na 4 podstany zależne od nasilenia objawów choroby oraz stan ZGON.

1. Dyskineza późna (TD)
    - Bezobjawowa
    - Łagodna TD

[7] W praktyce spotyka się badania, w których przedstawiono sumę ocen z pytań od 1 do 10 (np. *Szafrański 2014* [54]), badania w których przedstawiono oddzielnie sumę ocen dla pytań 1-7 i 8-10 (np. *Ondo 1999* [43]), badania w których przedstawiono tylko sumę ocen z pytań 1-7 (np. *Hauser 2017* [20], *O'Brien 2015* [40]), badania w których przedstawiono tylko wynik pytania 8 (np. *Gardos 1988* [17]) oraz badania, w których nie określono w jaki sposób oszacowano ogólny wynik AIMS (np. *Szczepocka 2016* [55]).
[8] Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny ((3*365+366)/4).

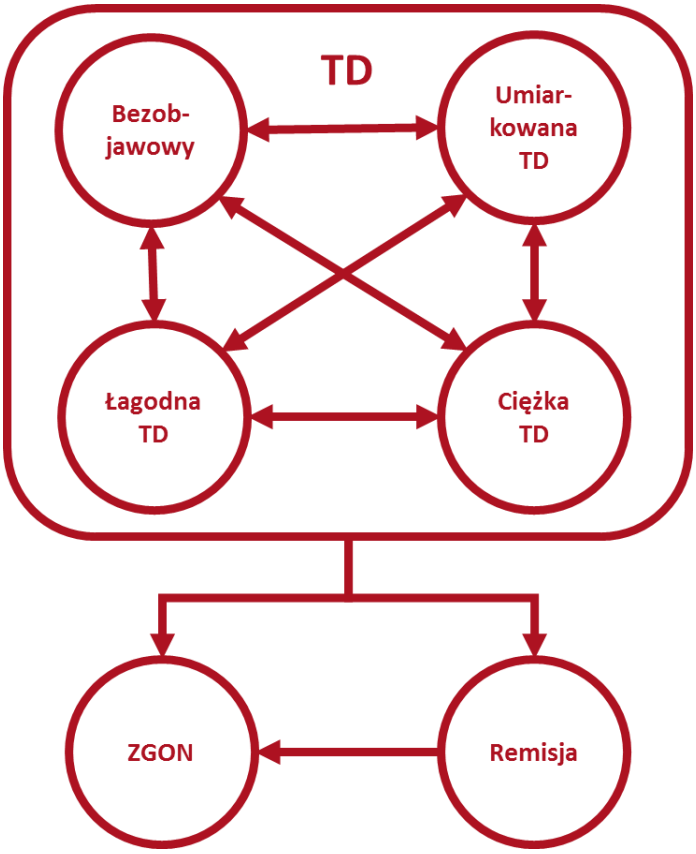
- Umiarkowana TD
- Ciężka TD

2. Remisja (REM)
3. ZGON.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić może w cyklach kwartalnych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych stanów zdrowia.

Tabela 1.
Opis stanów uwzględnionych w modelu

Nazwa stanu		Opis
TD	Bezobjawowy	Niewielkie zaburzenia motoryczne mogą także występować u osób bez TD i nie powodować utraty jakości życia. Zgodnie z kryterium *Schoolera-Kane'a* [24]

Nazwa stanu		Opis
		(najczęściej stosowanym kryterium w badaniach) warunkiem koniecznym do rozpoznania TD jest obecność objawów motorycznych w stopniu 3 w przynajmniej jednym obszarze skali AIMS, lub w stopniu 2 w co najmniej dwóch obszarach skali AIMS. W związku z powyższym przyjęto, że przy wyniku w skali AIMS mniejszym od 3 objawy są na tyle małe że nie powodują utraty jakości życia.
	Łagodna TD	Pacjent w tym stanie spełnia kryteria Schoolera-Kane'a jednak ogólny stopień nasilenia choroby w skali AIMS jest oceniany jako minimalny lub łagodny. Wynik w skali AIMS znajduje się w przedziale od 3 do 5,8.
	Umiarkowana TD	Wynik w skali AIMS znajduje się w przedziale od 5,8 do 13.
	Ciężka TD	Wynik w skali AIMS znajduje się w przedziale od 13 do 28.
REM		Objawy TD mogą ustąpić samoistnie. Szacuje się, że rocznie spontaniczna remisja występuje u 2,5% chorych *Tarsy 2006* [55]. Przyjęto, że spontaniczna remisja nie zależy od stosowanej terapii i może wystąpić w każdej chwili. Chory w tym stanie przestaje stosować leki supresyjne. Wynik w skali AIMS wynosi 0. Chory, u którego wystąpiła remisja pozostaje w tym stanie aż do przejścia do stanu ZGON.
ZGON		Zgon jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że chory który do niego trafi nie może go opuścić.

Należy zwrócić uwagę, że jedynie granicę stanu bezobjawowego można w przybliżeniu określić na podstawie opublikowanych kryteriów diagnostycznych (kryteria Schoolera-Kane'a). Nie istnieją jednoznaczne i obiektywne definicje stanów łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego. Do oceny ogólnego stopnia nasilenia objawów choroby wykorzystuje się wynik pytania 8. kwestionariusza AIMS [52]. Nie odnaleziono jednak badań, które umożliwiałyby zastosowanie tego wyniku w analizie kosztów efektywności. W związku z powyższym poszczególne stany nasilenia dyskinezy scharakteryzowano za pomocą wyniku w skali AIMS, rozumianego jako sumę z pytań 1-7 odnoszących się do sfery zaburzeń motorycznych (np. mięśni twarzy, szczęki, kończyn górnych, kończyn dolnych). Wynik ten jest podawany w badaniach klinicznych w postaci średniej z próby i odchyleniem standardowym, dzięki czemu możliwe jest szacowania prawdopodobieństwa w oparciu o rozkład normalny.

W literaturze przedmiotu nie zdefiniowano jaki wynik skali AIMS odpowiada poszczególnym stopniom nasilenia choroby, jednak analizując różne badania zaobserwowano, że istnieje korelacja pomiędzy sumą pytań 1-7 a ogólnym stopniem nasilenia objawów choroby. Przyjmując założenie o istnieniu związku pomiędzy tymi zmiennymi oszacowano teoretyczne granice wyników skali AIMS, czyli przedziały odpowiadające najwyższemu prawdopodobieństwu wystąpienia poszczególnych stopni nasilenia objawów. W tym celu wykorzystano dane jednostkowe chorych na TD z publikacji *Rittmannsberger 2008* [44] i *Ryu 2015* [47] i *Sacchetti 2003* [48]. W publikacjach tych przedstawiono wyniki z pytań 1-7 oraz wynik pytania 8 dla łącznie 20 chorych, przy czym w publikacji *Rittmansberger 2008* pacjentów oceniano dwukrotnie. Zakładając, że poszczególne oceny były niezależne

pozyskano ogółem 30 obserwacji chorych na TD w stopniu od łagodnego do ciężkiego. Następnie wykorzystując metodę regresji logistycznej uporządkowanej opracowano model, w którym zmienną zależną był wynik pytania 8., czyli ogólny stan nasilenia objawów w zależności od zmiennej objaśniającej jaką była suma ocen z pytań 1-7. Szczegółowy opis regresji, w której wyprowadzono teoretyczne granice stopni nasilenia objawów TD według skali AIMS, zawarto w rozdziale 17.3.1. Wyniki regresji poddano dogłębnej walidacji, w ramach której przedstawiono dane z badań w których oceniano nasilenie choroby w skali AIMS oraz skonfrontowano wyniki z odpowiedziami eksperta klinicysty. Walidację powyższych założeń przedstawiono w rozdziale 13.3.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.2.

7.2. Podstawowe parametry demograficzne

W celu modelowania prawdopodobieństw zdarzeń w czasie oraz kosztów konieczne jest przyjęcie założeń dotyczących charakterystyk demograficznych populacji docelowej, np. wieku i płci. W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe charakterystyki demograficzne uwzględnione w analizie.

Tabela 2.
Parametry demograficzne

Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Wiek początkowy	55 lat (*Kazamatsuri 1982* [27])	Dyskinezy mogą występować u chorych w różnym wieku, jednak podeszły wiek jest najczęstszym i najbardziej konsekwentnie wskazywanym przez badaczy czynnikiem ryzyka rozwoju TD. U pacjentów po 40 r.ż. TD rozwija się 3 razy częściej niż u pacjentów młodszych, natomiast powyżej 65 r.ż. 5-7 razy częściej [38]. W analizie podstawowej uwzględniono wiek pacjentów z badania w którym stosowano TBZ.
Stosunek kobiet do mężczyzn w populacji docelowej	1,7:1 (*Niedźwiedzka 2001* [38])	Wiele z badań odnotowuje wyższe rozpowszechnienie TD u kobiet. Zależności te są szczególne wyraźne w grupie chorych powyżej 65 r.ż. [38]

7.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.3.1. Modelowanie stopnia nasilenia objawów na podstawie wyniku w skali AIMS

Model zawiera cztery podstany odpowiadające stopniom nasilenia TD: bezobjawowy, łagodna TD, umiarkowana TD i ciężka TD. Prawdopodobieństwo trafienia chorego do jednego z tych stanów określono na podstawie wyniku w skali AIMS: średniej wartości sumy z pytań 1-7 (obszaru objawów motorycznych), który wynika z zastosowania analizowanych technologii medycznych. Zakresy skali AIMS odpowiadające poszczególnym stopniom nasilenia objawów przedstawiono w rozdziale 7.1 (Tabela 1).

Przy założeniu, że wynik w skali AIMS pochodzi z rozkładu normalnego obciętego obustronnie, z wartościami granicznymi 0 i 28 wyznaczenie rozkładu chorych sprowadza się do zastosowaniu wzoru na prawdopodobieństwo warunkowe. Prawdopodobieństwo, że wynik AIMS jest mniejszy od dowolnej liczby x, pod warunkiem, że AIMS należy do przedziału od 0 do 28 dane jest wzorem:

$$P(x) = P(AIMS < x | 0 < AIMS < 28) = \frac{\Phi\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{0-\mu}{\sigma}\right)}{\Phi\left(\frac{28-\mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{0-\mu}{\sigma}\right)}$$

Gdzie:

Φ – dystrybuanta rozkładu normalnego standardowego

μ – średni wynik AIMS w próbie chorych

σ – odchylenie standardowe wyniku AIMS

Korzystając z powyższego wzoru oraz definicji poszczególnych stopni nasilenia objawów wyznaczono odsetek chorych w każdym z czterech podstanów TD w zależności od oczekiwanego wyniku AIMS w danej chwili (μ_t, σ_t):

- Bezobjawowy: $P(3|\mu = \mu_t \wedge \sigma = \sigma_t)$
- Łagodna TD: $P(5{,}8|\mu = \mu_t \wedge \sigma = \sigma_t) - P(3|\mu = \mu_t \wedge \sigma = \sigma_t)$
- Umiarkowana TD: $P(13{,}0|\mu = \mu_t \wedge \sigma = \sigma_t) - P(5{,}8|\mu = \mu_t \wedge \sigma = \sigma_t)$

- Ciężka TD: $1 - P(13{,}0|\mu = \mu_t \wedge \sigma = \sigma_t)$

Sposób modelowania wyniku skali AIMS w poszczególnych cyklach w zależności od stosowanej technologii medycznej przedstawiono w rozdziale 7.4.

7.3.2. Prawdopodobieństwo remisji

Na podstawie publikacji *Tarsy 2006* [55] przyjęto, że spontaniczna remisja występuje przeciętnie u 2,5% chorych w ciągu roku. Następnie wyznaczono prawdopodobieństwo spontanicznej remisji na cykl przy założeniu rozkładu wykładniczego remisji w trakcie roku, korzystając ze wzoru:

$$1 - exp\left[\frac{ln(1 - 2{,}5\%)}{4}\right] = 0{,}6\%$$

Przyjęto, że prawdopodobieństwo spontanicznej remisji jest stałe w czasie i nie zależy od stosowanej interwencji.

7.3.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia za rok 2015 z *Bazy demografia* [5] Głównego Urzędu Statystycznego oraz publikacji *Dean 2009* [13] i *Torniainen 2015* [56].

Z *Bazy demografia* zaczerpnięto prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej (q_{GEN}) dla mężczyzn i kobiet osobno. Następnie te dane skorygowano o współczynniki opisujące wzrost ryzyka zgonu związany z rozpoznaniem schizofrenii oraz rozpoznaniem dyskinezy późnej.

W publikacji *Torniainen 2015* podano, że współczynnik hazardu (dalej HR - ang. *hazard ratio*) dla osób chorych na schizofrenię w porównaniu z populacją generalną wynosi 4,8. Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu roku chorych na schizofrenię (q) wyznaczono za pomocą wzoru:

$$q_{SCH} = 1 - (1 - q_{GEN})^{HR}$$

W publikacji *Dean 2009* podano, że ryzyko względne (dalej RR – ang. *risk ratio*) zgonu wynosi 1,57 dla chorych z rozpoznaniem TD w porównaniu do chorych bez rozpoznania TD. Oznacza to, że w grupie badanej wystąpiło przeciętnie o 57% więcej zgonów niż w grupie

kontrolnej. Należy przy tym zauważyć, że RR wynoszący 1,57 odnosi się zarówno do chorych, u których dyskineza późna jest obecna jak i do chorych znajdujących się w remisji. W związku z tym w analizie przyjęto, że technologia wnioskowana nie będzie wpływać na przeżycie całkowite chorych.

Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu roku w grupie chorych na TD (q_{TD}) wyznaczono za pomocą wzoru:

$$q_{TD} = min\{RR \cdot q_{SCH}, 1\}$$

Prawdopodobieństwo przeżycia na cykl (tj. kwartał) wyznaczono przy założeniu stałej umieralności w ciągu roku, ze wzoru:

$$p_{td/cykl} = exp[ln(p_{TD}) \cdot 0{,}25]$$

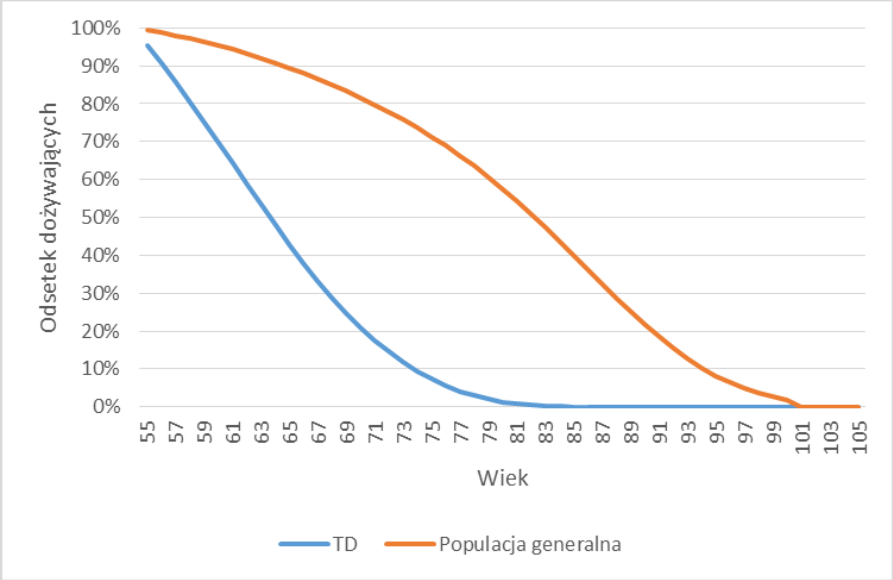
Gdzie:

p_{TD} – prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu roku.

Przyjmując wiek początkowy chorych wynoszący 55 lat oraz udział kobiet na poziomie 63%[9] (patrz Tabela 2) wyznaczono krzywą przeżycia całkowitego w populacji generalnej oraz w populacji chorych na TD. Zestawienie obu krzywych przedstawiono na wykresie poniżej.

[9] 1,7/(1,7+1)=63%

Rysunek 2.
Przeżycie całkowite chorych z TD oraz osób z populacji generalnej w tym samym wieku



7.4. Modelowanie wyniku skali AIMS

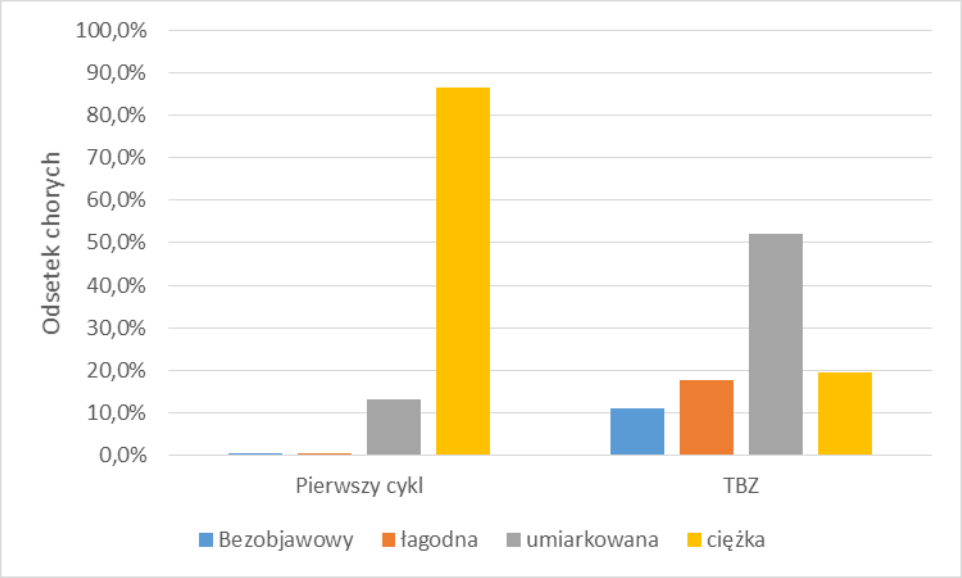
Wynik skali AIMS w pierwszym cyklu modelu oraz w ramieniu TBZ przyjęto na podstawie publikacji *Ondo 1999* [42]. W przypadku braku zastosowania TBZ przyjęto, że wynik skali AIMS pozostaje bez zmian. W tabeli poniżej przedstawiono wartości skali AIMS uwzględnione w analizie.

Tabela 3.
Efekty zdrowotne TBZ i BSC wyrażone w skali AIMS

Cykl	TBZ		BSC	
	Średnia	Odchylenie standardowe	Średnia	Odchylenie standardowe
Pierwszy cykl	17,9	4,4	17,9	4,4
Następny i kolejne cykle	8,2	5,3	17,9	4,4

Następnie wykorzystując metodę i wzory opisane w rozdziale 7.3.1 wyznaczono rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD. Na wykresie poniżej przedstawiono rozkład w pierwszym cyklu (chorzy nieleczeni) oraz u chorych stosujących TBZ.

Rysunek 3.
Rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD



Z powyższego wykresu wynika, że prawie 100% chorych w pierwszym cyklu znajduje się w stanie ciężkiej lub umiarkowanej dyskinezy, co jest zgodne z populacją w badaniu *Ondo 1999,* wskazaniem rejestracyjnym tetrabenazyny i wskazaniem będącym przedmiotem niniejszej analizy. Należy podkreślić, że zgodność tego rozkładu z wnioskowanym wskazaniem nie jest wynikiem przyjętych *a priori* założeń, ale skutkiem opracowanego niezależnie modelu logitowego, który posłużył do oszacowania wartości granicznych stanów umiarkowanej i ciężkiej dyskinezy. Wnioski te potwierdzają wiarygodność założeń opisanych w rozdziałach 7.3.1 i 17.3.1.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej większość chorych znajduje się w stanie ciężkiej TD, co wynika z danych z badania *Ondo 1999*. W praktyce klinicznej częściej jednak będą spotykani chorzy z umiarkowaną TD, a także może zaistnieć sytuacja, w której tetrabenazynę stosować będą pacjenci z łagodną TD, tzn. niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Druga sytuacja najprawdopodobniej nie będzie miała miejsca często, jednak należy ją rozpatrzyć, ponieważ ocena stopnia nasilenia TD jest przeważnie subiektywna, a lek będzie dostępny w aptece na receptę.

W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty, w których wartość początkowa i wartość po zastosowaniu TBZ oraz ich odchylenia standardowe zmniejszają się proporcjonalnie o 27,5% oraz o 45%.

Pierwszą wartość (27,5%) wybrano tak, aby odsetki chorych w stanie umiarkowanym i ciężkim w pierwszym cyklu były sobie równe. Drugą wartość (45%) wybrano tak, by łączna liczba chorych w stanie umiarkowanym i ciężkim wynosiła 95%, tj. pozostałe 5% będzie leczonych niezgodnie ze wskazaniem refundacyjnym.

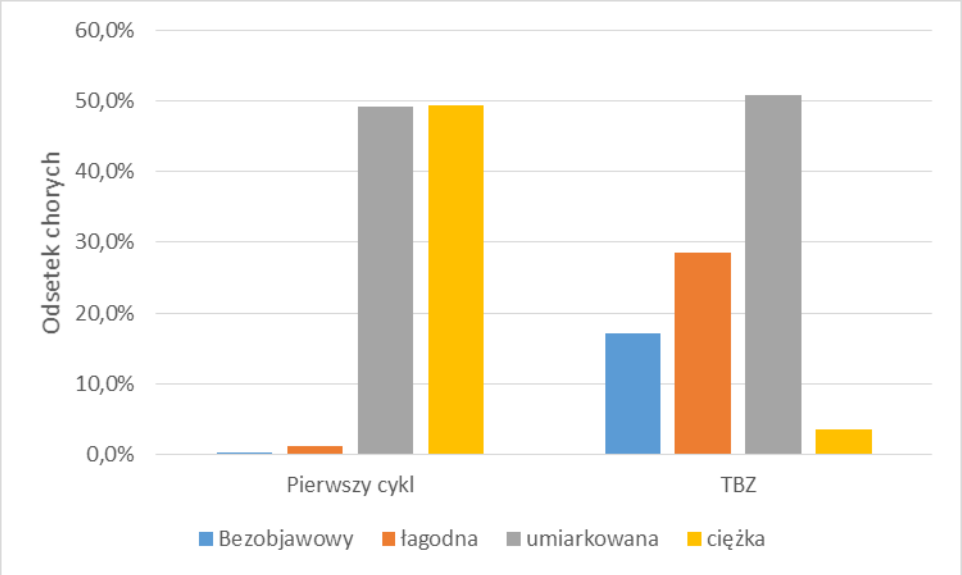
W wariantach przyjęto założenie, że wszystkie wartości oczekiwane oraz ich odchylenia standardowe zmieniają się proporcjonalnie. Takie rozwiązanie jest konserwatywne, ponieważ oznacza także, że inkrementalny efekt zdrowotny TBZ również ulega proporcjonalnemu zmniejszeniu. W tabeli poniżej zaprezentowano inkrementalny efekt zdrowotny TBZ z badania *Ondo 1999* (uwzględniony w analizie podstawowej) oraz w obu wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 4.
Inkrementalne efekty zdrowotne w analizie wrażliwości

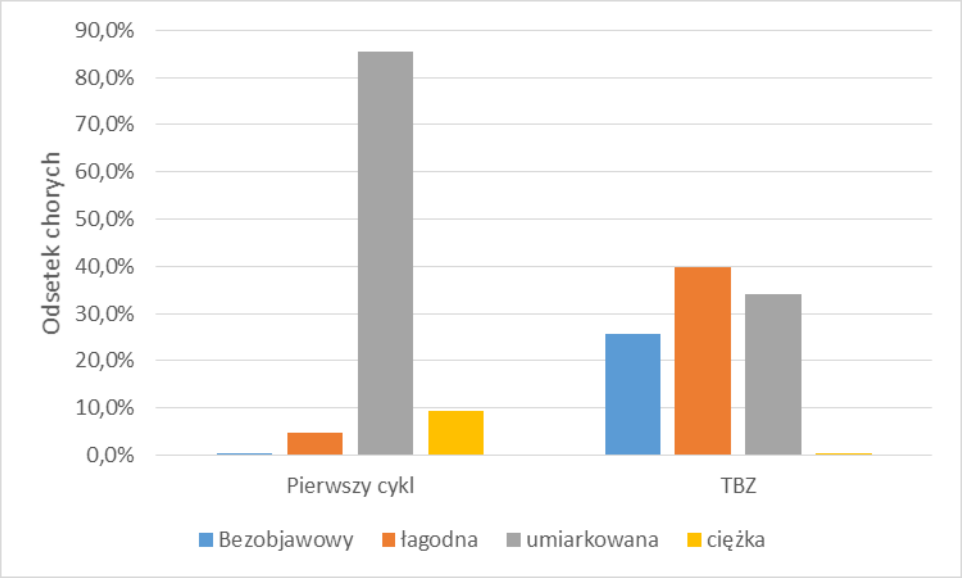
Wynik skali AIMS	Analiza podstawowa	Obniżka o 27,5%	Obniżka o 45%
AIMS w baseline (średnia)	17,90	12,98	9,85
AIMS dla TBZ (średnia)	8,20	5,95	4,51
Inkrementalny efekt TBZ	9,70	7,03	5,34

Na rysunkach poniżej przedstawiono rozkłady chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD w obu wariantach.

Rysunek 4.
Rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD z obniżką AIMS o 27,5%



Rysunek 5.
Rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD z obniżką AIMS o 45%



7.5. Dyskontynuacja leczenia TBZ

Zgodnie z *ChPL Dystardis*® stosowanie leku należy przerwać w razie braku ewidentnych korzyści dla pacjenta lub działań niepożądanych [9]. W szczególności przerwanie stosowania TBZ należy rozważyć w przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej depresji lub myśli samobójczych oraz w sytuacji, gdy objawy parkinsonizmu nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki leku.

W związku z powyższym rozpatrzono dwa czynniki mające wpływ na długość leczenia:

- brak skuteczności,
- nietolerancja TBZ.

7.5.1. Dyskontynuacja z powodu nietolerancji

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z *ChPL Dystardis*® w pierwszej kolejności należy zmniejszyć dawkę leku i dopiero w sytuacji gdy ich objawy nie ustępują rozważyć przerwanie TBZ. W celu oszacowania prawdopodobieństwa z powodu nietolerancji w pierwszej kolejności oszacowano odsetek chorych, u których występują działania niepożądane, a następnie określono odsetek chorych, u których utrzymują się one pomimo redukcji dawki. Oszacowania te wykonano w oparciu o wnioski z oceny profilu bezpieczeństwa w *Analizie klinicznej* [14,15].

Wyniki poszczególnych badań uwzględnionych w Analizie klinicznej różnią się od siebie. W badaniu *Miguel 2017* [34], w próbie 35 pacjentów, działania niepożądane ogółem wystąpiły u 60% pacjentów. W badaniu *Stacy 1993* [50] w próbie 100 pacjentów zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u 43%, jednak wszystkie raportowane zdarzenia ustąpiły po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki TBZ. W badaniu *Jankovic 1997* [22] w ogóle nie stwierdzono trwałych zdarzeń niepożądanych. Badania te charakteryzują się nie tylko największą liczbą obserwacji, ale także długim okresem obserwacji, odpowiednio 40 miesięcy, 25-30 miesięcy oraz 32 miesiące.

Większość zdarzeń niepożądanych obserwowano w pojedynczych badaniach. Zdarzenia niepożądane, które występowały w kilku badaniach to: parkinsonizm (w tym o łagodnym nasileniu), depresja, ślinotok i sedacja.

W badaniach podawano także częstość występowania dyskinezy późnej w ramach analizy bezpieczeństwa leku. W analizie przyjęto, że objawy dyskinezy późnej będą uwzględnione w ramach wyniku zdrowotnego w skali AIMS, w poszczególnych stanach zdrowia (Tabela 1), dlatego też nie brano ich pod uwagę w ocenie zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie odnalezionych badań nie jest możliwe stworzenie jednego kompleksowego modelu, który obejmowałby wszystkie dostępne informacje o działaniach niepożądanych, co wynika z różnej długości okresów obserwacji i rozbieżności w metodyce tych badań. Ponadto tylko w jednym badaniu *Ondo 1999* [42] podano informację na temat stopnia nasilenia działań niepożądanych: żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie miało nasilenia większego niż łagodne. W tej sytuacji uznano, że dopuszczalnym uproszczeniem analizy będzie skupienie się na dwóch najczęściej występujących zdarzeniach: depresji i parkinsonizmie.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania parkinsonizmu i depresji w badaniach.

Tabela 5.
Częstość występowania działań niepożądanych

Parkinsonizm				Depresja			
Badanie	**OBS (miesiąc)**	**Odsetek zdarzeń**	**Liczba chorych**	**Badanie**	**OBS (miesiąc)**	**Odsetek zdarzeń**	**Liczba chorych**
Miguel 2017	40,0	40,0%	35	*n.d.*	n.d.	n.d.	n.d.
Stacy 1993	25,6	36,0%	100	*Stacy 1993*	25,6	9%*	100

Parkinsonizm				Depresja			
Badanie	**OBS (miesiąc)**	**Odsetek zdarzeń**	**Liczba chorych**	**Badanie**	**OBS (miesiąc)**	**Odsetek zdarzeń**	**Liczba chorych**
Kang 1986	b/d	33,3%	21	*Kang 1986*	b/d	33,3%	21
Kertesz 2015 [43]	1,4	22%	9	*Kertesz 2015* [43]	1,4	33,3%	9

*w badaniu podano łącznie odsetek chorych z depresją, dysfagią, halucynacjami i sennością

Okres obserwacji z powyższych badań wyrażono w miesiącach. W przypadku dwóch okresów obserwacji wybrano krótszy (podejście konserwatywne).

W badaniu *Kang 1986* zarówno parkinsonizm jak i depresja wystąpiły u 33% chorych, jednakże w badaniu tym nie podano okresu obserwacji w związku z czym nie można określić czasu ekspozycji na tetrabenazynę. W badaniu *Kertesz 2015* ze względu na bardzo małą próbę chorych częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest wysoka w stosunku do okresu obserwacji. W badaniu depresja wystąpiła u trzech pacjentów, u dwóch z nich ustąpiła samoistnie lub po podaniu leków przeciwdepresyjnych dzięki czemu mogli oni ukończyć badanie. Leczenie zostało przerwane w przypadku dwóch pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm, przy czym u jednego z nich wystąpił jednocześnie parkinsonizm i depresja. W badaniu *Stacy 1993* wszystkie raportowane zdarzenia ustąpiły po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki TBZ. Na tej podstawie można wysnuć wniosek, że nie wszystkie zdarzenia niepożądane prowadzą do przerwania leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje częstość parkinsonizmu i depresji modelowano na podstawie badania *Stacy 1993,* ze względu na dużą liczebność próby (100 obserwacji) i długi czas badania (ponad 25 miesięcy). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w cyklu oszacowano wykorzystując rozkład wykładniczy. Odsetek pacjentów bez parkinsonizmu na cykl wyznaczono korzystając z równania:

$$\exp\left(\frac{ln(1-36\%)}{\frac{25,6}{3}}\right)=94,9\%$$

Odsetek pacjentów bez depresji na cykl wyznaczono z równania:

$$\exp\left(\frac{ln(1-9\%)}{\frac{25,6}{3}}\right)=98,9\%$$

Powyższe równania oznaczają, że parkinsonizm i depresja występują u odpowiednio 5,1% i 1,1% chorych na cykl. W ramieniu BSC przyjęto, że oba powyższe parametry są równe 100% (tzn. brak działań niepożądanych), co jest rozwiązaniem konserwatywnym.

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w związku z wystąpieniem depresji lub parkinsonizmu.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych

Działania niepożądane	Prawdopodobieństwo dyskontynuacji	Uzasadnienie
Parkinsonizm i depresja jednocześnie	100%	W badaniu *Kertesz 2015* pacjent, u którego jednocześnie wystąpiły oba działania niepożądane przerwał leczenie.
Parkinsonizm	50%	W badaniu *Kertesz 2015* parkinsonizm wystąpił u dwóch pacjentów, jednak jeden z nich przerwał leczenie z powodu jednoczesnego wystąpienia parkinsonizmu i depresji.
Depresja	33%	W badaniu *Kertesz 2015* depresja wystąpiła u 3 pacjentów, i dwóch przerwało leczenie, jednak jeden z nich przerwał leczenie z powodu jednoczesnego wystąpienia parkinsonizmu i depresji.

7.5.2. Dyskontynuacja z powodu braku skuteczności

Zgodnie z *ChPL* leku *Dystardis*® stosowanie leku należy przerwać w razie braku ewidentnych korzyści dla pacjenta. W związku z powyższym przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy pozostają w stanie ciężka TD po drugim cyklu (co odpowiada 6 miesiącom terapii) przerywają leczenie i od trzeciego cyklu rozpoczynają leczenie w ramieniu BSC. Czas trwania dwóch cykli wydaje się wystarczająco długi do oceny efektów terapii, ponieważ w badaniach klinicznych w których oceniano TBZ był on przeważnie krótszy (patrz *Analiza kliniczna* [14]).

7.6. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku

z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Przyjęto, że jakość życia będzie zależeć od obecności i nasilenia objawów choroby. W ramach przeglądu analiz do oceny jakości życia opisanego w rozdziale 17.4 zidentyfikowano 6 publikacji: *Alvarado-Balanos 2015* [2], *Briggs 2008* [6], *Lachaine 2014* [30], *Luo 2009* [32], *Mehnert 2012* [33] oraz *Millier 2014* [35], w których oceniono spadek jakości życia związany z wystąpieniem objawów pozapiramidowych (np. dyskinezy późnej). Wartości znalezione w publikacjach znajdują się w przedziale od -0,042 (*Millier 2014*) do -0,29 *(Luo 2009*), co świadczy o tym, że dyskineza późna poważnie obniża jakość życia chorych.

W żadnej z odnalezionych publikacji nie podano informacji umożliwiających przypisanie konkretnych wartości EQ-5D do stopnia nasilenia objawów choroby. Istnienie niemal liniowej zależności pomiędzy jakością życia, a stopniem nasilenia TD udowodniono w badaniu *Zahiruddin 2013* [50]. W badaniu tym także wykazano, że różnice w jakości życia pomiędzy poszczególnymi stanami są istotne statystycznie. W związku z tym założono, że w stanie ciężkim uwzględniono najniższą odnalezioną użyteczność, a w stanie łagodnym największą. Użyteczność w stanie umiarkowanym wyznaczono jako średnią ze skrajnych wartości. Powyższe rozwiązania szczegółowo omówiono w ramach walidacji zewnętrznej w rozdziale 13.3.

Przyjęto także, że obniżka użyteczności w stanie bezobjawowym oraz w stanie remisja wynosi 0. Ponadto opracowano warianty: optymistyczny i konserwatywny, w których testowano różne możliwe obniżki użyteczności. W wariancie optymistycznym przyjęto, że dyskineza późna wiąże się z małą obniżką użyteczności (maksymalnie -0,197), natomiast w wariancie konserwatywnym przyjęto, że dyskineza późna wiąże się z dużą obniżką użyteczności (-0,062 w stanie bezobjawowym). W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Tabela 7.
Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia

Wariant	Bezobjawowy	Łagodna TD	Umiarkowana TD	Ciężka TD	Remisja
Podstawowy (minimum, średnia i maksimum)	0,000	-0,042	-0,173*	-0,290	0,000
Wariant optymistyczny	0,000	-0,042	-0,169*	-0,197	0,000
Wariant	-0,062**	-0,130***	-0,197	-0,290	0,000

Wariant	Bezobjawowy	Łagodna TD	Umiarkowana TD	Ciężka TD	Remisja
konserwatywny					

*średnia ze stanów Łagodna TD i Ciężka TD

**średnia z publikacji *Millier 2014*, *Lachaine 2014*, *Alvarado-Bolanos 2015*

***średnia z wartości uwzględnionych w sąsiednich stanach

Wyjaśnienia dotyczące sposobu wyboru użyteczności do analizy wrażliwości z uwagami analityków AOTMiT z pisma z dnia 7 grudnia 2017 roku.

W wariancie optymistycznym przyjęto, że ciężka TD powoduje obniżkę użyteczności o 0,197 (*Mehnert 2012* [33]). Wartość tę uwzględniono ponieważ jest to mediana obniżek użyteczności z odnalezionych publikacji. Można zatem przyjąć, że w wariancie optymistycznym przyjęte obniżki użyteczności są niższe od połowy obserwowanych wartości użyteczności. Warto także zauważyć, że pierwsze trzy obniżki użyteczności do siebie dość zbliżone (znajdują się w od 0,042 do 0,074) a trzy pozostałe obniżki użyteczności są znacznie większe (od 0,256 do 0,290).

7.7. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8. Analiza kosztów

W związku z uwagami analityków AOTMiT z pisma z dnia 7.12.2017 w niniejszej analizie uwzględniono ceny leków z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia 2016 roku do września 2017 roku (najnowsze dostępne dane). Pozostałe dane kosztowe pozostawiono aktualne na dzień złożenia wniosku.

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie uwzględniono i oceniano poniższe kategorie kosztów bezpośrednich medycznych.

W perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniono:

- koszt tetrabenazyny oraz BSC,
- koszt działań niepożądanych,
- koszt monitorowania leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 8.) wyszczególniono koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leków	Tetrabenazyna i leki ewentualnie stosowane w ramach leczenia wspomagającego podawane są doustnie, w związku z czym mogą być przyjmowane przez chorego samodzielnie.
Koszt rozpoznania choroby i postawienia diagnozy	Dyskineza późna jest działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem neuroleptyków (leków przeciwpsychotycznych). Rozpoznanie TD oraz postawienie diagnozy następuje w ramach monitorowania leczenia neuroleptykami i jego koszt jest jednakowy w ramieniu TBZ i BSC.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Informatora o umowach NFZ*, *danych*

refundacyjnych NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [21, 40, 62, 63]. Cenę jednostkową amifamprydyny uzyskano od Zamawiającego [12].

8.1. Tetrabenazyna

Obecnie tetrabenazyna (Dystardis®) nie jest finansowana w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy [redacted]. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w odrębnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.6.

Cenę zbytu netto tetrabenazyny otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [12]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [57]. Założono, że tetrabenazyna będzie refundowana w odrębnej grupie limitowej, w której lek Dystardis® będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), w ramach której Podmiot odpowiedzialny [redacted]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka cenowa leku Dystardis® (tetrabenazyna)

Nazwa leku	Zawartość opakowania	CZN	UCZ	CHB	CD	Poziom odpłatności
Dystardis, 25 mg, tabletki	112 tabl.	506,00	546,48	573,8	600,65	ryczałt

Wielkość zdefiniowanej dawki dziennej (DDD[10]) tertabenazyny według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO[11]) wynosi 100 mg. Zgodnie z *Chpl Dystardis®* maksymalna dawka leku stosowana we wskazaniu pląsawica Huntingtona wynosi 200 mg. W badaniu *Ondo 1999* [42] na podstawie, którego modelowano efekty zdrowotne przeciętna dawka leku wyniosła 60 mg. W analizie podstawowej uwzględniono dawkę zgodną z DDD. Jest to podejście

[10] ang. *defined daily dose*
[11] ang. *World Health Organization*

konserwatywne, ponieważ dawka jest większa od stosowanej w badaniach. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia skrajnych dawek leku na wyniki analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt tetrabenazyny w przeliczeniu na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej oraz w wersjach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 10.
Koszt tetrabenazyny (PLN)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.2. Koszt BSC

Komparatorem dla tetrabenazyny w ramach niniejszej analizy jest brak aktywnego leczenia z opcjonalnym zastosowaniem leków o skuteczności placebo. Spośród uwzględnianych technologii medycznych, do BSC zaliczono leki tj. amantadyna, biperyden, buspiron gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol, trazodon.

Wymienione leki mają różne wskazania refundacyjne, których zestawienie przedstawiono poniżej (patrz Tabela 11).

Tabela 11.
Dobowy koszt BSC oszacowany na podstawie udziałów z ankiety

Substancja	Wskazanie refundacyjne
Clonazepamum	Padaczka
Acidum valproicum	**Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; padaczka**
Gabapentinum	Padaczka oporna na leczenie
Buspironum	**Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe**

Substancja	Wskazanie refundacyjne
Trazodonum	**Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe**
Amantadinum	Choroba i zespół Parkinsona
Biperidenum	Choroba i zespół Parkinsona
Pridinol	n.d.

Z powyższej tabeli wynika, że żadna z substancji nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, że TD jest powikłaniem wynikającym ze stosowania leków przeciwpsychotycznych, można przypuszczać, że większość pacjentów nabywa leki ze wskazania *Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe* w ramach systemu refundacji.

W analizie podstawowej przyjęto, że koszt leków ze wskazaniem *Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe* będzie ponoszony przez płatnika publicznego, natomiast w analizie wrażliwości testowano warianty, w których płatnik publiczny nie ponosi żadnych kosztów oraz ponosi koszt wszystkich substancji.

Udziały leków określono na podstawie opinii eksperta-klinicysty, przy czym przyjęto, że 25% nie stosuje żadnej terapii. W analizie wrażliwości testowano także wariant, w którym udziały leków oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych DDD (sumujące się do 100%). Dawkowanie leków przyjęto na podstawie wielkości DDD według WHO – przedstawionych w rozdziale 17.1. Koszt w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w przeliczeniu na DDD substancji przedstawiono w rozdziale 17.2.1.

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztu za DDD leków stosowanych w ramach BSC w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniony w analizie podstawowej:

Tabela 12.
Dobowy koszt BSC oszacowany na podstawie udziałów z ankiety (PLN)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztu za DDD leków stosowanych w ramach BSC w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniony w analizie wrażliwości:

Tabela 13.
Dobowy koszt BSC oszacowany na podstawie danych refundacyjnych (PLN)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty oszacowane w tabelach powyżej ponoszone przez cały pełny cykl modelowania co jest podejściem konserwatywnym. Koszt BSC w przeliczeniu na cykl przedstawiono w rozdziale 8.5 (patrz Tabela 17).

8.3. Koszt monitorowania

W ramach monitorowania leczenia realizowane są wizyty u neurologa oraz porady psychiatryczne.

Wizyty u neurologa mogą być rozliczane w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* wycenionego z zgodnie z *Zarządzeniem 62/2016/DSOZ* [62]. Porady psychiatryczne są rozliczane w ramach zakresu świadczeń *świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych* wycenionych zgodnie z *Zarządzeniem 70/2016/DSOZ* [63]. W analizie podstawowej dla porady psychiatrycznej przyjęto wartość świadczenia *porada lekarska terapeutyczna.* W ramach analizy wrażliwości testowano koszt świadczeń *porada kontrolna* i *porada lekarska diagnostyczna*.

Wartość punktu przyjęto na podstawie *Informatora o umowach* i przedstawiono w rozdziale 17.2.2 (patrz **Tabela 34**). Roczną częstość monitorowania określono na podstawie odpowiedzi eksperta klinicysty.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt monitorowania w zależności od stosowanego leczenia.

Tabela 14.
Koszt monitorowania

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.4. Koszt działań niepożądanych

W analizie uwzględniono dwa typy działań niepożądanych: parkinsonizm oraz depresję (patrz rozdział 7.5.1), które mogą wystąpić niezależnie od siebie. Przyjęto, że każde działanie niepożądane jest leczone farmakologicznie, co jest podejściem konserwatywnym, gdyż w niektórych badaniach nie obserwowano trwałych działań niepożądanych – ustępowały one po odstawieniu lub zmniejszeniu dawek tetrabenazyny [22, 50].

Koszt depresji wyznaczono w oparciu o ceny leków przeciwdepresyjnych refundowanych w ramach grup limitowych: *183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe, 184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne oraz 225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna* zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [41].

Koszt parkinsonizmu wyznaczono przy założeniu, że chorzy stosują biperiden lub amantadynę (patrz *Sapa 2009* [49]).

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie wielkości DDD według WHO – przedstawionych w rozdziale 17.1.

Koszt w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w przeliczeniu na DDD substancji przedstawiono w rozdziale 17.2.1.

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztu za DDD w perspektywie płatnika publicznego leków przeciwdepresyjnych:

Tabela 15.
Dobowy koszt leczenia depresji (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych DDD w okresie sty 2016 - wrz 2017	Udział	Koszt dzienny (p. płatnika publicznego)	Koszt dzienny (p. wspólna)
Fluvoxaminum	1 938 657,14	1%	0,30	1,33
Paroxetinum	27 095 908,57	11%	0,30	0,59
Sertralinum	79 487 427,43	33%	0,30	0,48
Fluoxetinum	29 202 256,75	12%	0,30	0,68
Mianserinum	13 783 072,88	6%	1,22	1,88
Tianeptinum	6 796 722,86	3%	0,59	2,00
Trazodonum	23 928 813,00	10%	0,59	2,09
Venlafaxinum	41 319 164,31	17%	0,59	1,04
Agomelatinum	350 752,00	0%	3,78	5,41
Amitriptilinum	5 406 977,90	2%	0,11	0,59
Clomipraminum	8 854 381,86	4%	1,54	1,57
Średni koszt	n.d.	n.d.	**0,49**	**0,96**

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztu za DDD w perspektywie płatnika publicznego leków stosowanych w parkinsonizmie polekowym:

Tabela 16.
Dobowy koszt leczenia parkinsonizmu (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych DDD w okresie sty 2016 - wrz 2017	Udział	Koszt dzienny (p. płatnika publicznego)	Koszt dzienny (p. wspólna)
Biperidenum	2 207 513,37	64%	1,06	1,59
Amantadinum	1 239 971,43	36%	0,57	0,81
Średni koszt	n.d.	n.d.	**0,88**	**1,31**

W analizie przyjęto, że koszty są ponoszone przez cały pełny cykl modelowania co jest podejściem konserwatywnym. Koszt leczenia działań niepożądanych w przeliczeniu na cykl przedstawiono w rozdziale 8.5 (patrz Tabela 17).

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne w przeliczeniu na cykl modelowania zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu kwartalnym (tj. na cykl)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	25 lat	n.d.
Długość cyklu w modelowaniu	Kwartał	n.d.
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	*AOTMiT* [1]
Stopa dyskonta kosztów	5%	*AOTMiT* [1]
Dawkowanie leków	Tabela 32	WHO [60]
Cena leku Dystardis®	Tabela 9	Dane dostarczone przez Zamawiającego [12]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
Jednostkowy koszt leków	Tabela 33	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [41] Dane refundacyjne NFZ [38] Strona internetowa doz.pl [52]
Parametry demograficzne (płeć, wiek)	Tabela 2	Kazamatsuri 1982 [27], *Niedźwiedzka 2001* [38]
Efekt zdrowotne TBZ	Tabela 3	*Ondo 1999* [42]
Częstość występowania działań niepożądanych	Tabela 5	Miguel 2017 [34] Stacy 1993 [50] Kang 1986 [25] Kertesz 2015 [29]
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych	Tabela 6	Założenie na podstawie *Kertesz 2015* [29]
Prawdopodobieństwo remisji	2,5%	*Tarsy 2006* [55]
HR zgonu w populacji chorych na schizofrenię	4,8	*Torniainen 2015* [56].
RR dla chorych z TD	1,57	*Dean 2009* [13]
Dane dotyczące przeżycia całkowitego w populacji generalnej	Rysunek 2	*Baza Demografia GUS* [5]
Jakość życia w modelu Markova	Tabela 7	*Luo 2009* [32], *Millier 2014* [35]
Koszty różniące	Tabela 17	n.d.

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższych tabelach. W tabelach przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 19.
Całkowite koszty i efekty zdrowotne TBZ i BSC

[redacted]	[redacted]	[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników inkrementalnych porównania TBZ vs BSC.

Tabela 20.
Wyniki inkrementalne porównania TBZ vs BSC

W wyniku stosowania terapii TBZ zamiast BSC chorzy uzyskują 0,4 lat w pełnym zdrowiu. Koszt całkowity w ramieniu TBZ w perspektywie płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted]. Koszt całkowity w ramieniu BSC ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego chorego w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [redacted]. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego przyjmuje wartość [redacted], co oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi [redacted] Progowa cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanej technologii wynosi [redacted]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 21.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. e*xtreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Testowanie stóp dyskonta zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*	*Wytyczne AOTMiT* [1]
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Przeciętna dobowa dawka TBZ (mg)	Min	60	W wariancie minimalnym przetestowano wartość wskazaną w badaniu	*Ondo 1999* [42]
	Max	200	W wariancie maksymalnym uwzględniono maksymalną dawkę wskazaną w ChPL	ChPL [9]
Uwzględnij koszt leków w ramach BSC w perspektywie płatnika publicznego	alter	Uwzględniaj koszt leków refundowanych we wskazaniach: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe i Choroba i zespół Parkinsona	Założenie	Założenie
	alter	Nie uwzględniaj kosztu leków stosowanych w ramach BSC		Założenie
Źródło udziałów leków stosowanych w ramach BSC	alter	Dane refundacyjne	Założenie	Założenie
Baseline i efekty zdrowotne w analizie	alter	Wariant II	Testowano wariant, w których wartość początkowa i wartość po zastosowaniu TBZ oraz ich odchylenia standardowe zmniejszają się proporcjonalnie o 27,5%	Założenie (*Ondo 1999* [42])

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Baseline i efekty zdrowotne w analizie	alter	Wariant III	Testowano wariant, w których wartość początkowa i wartość po zastosowaniu TBZ oraz ich odchylenia standardowe zmniejszają się proporcjonalnie o 45%	Założenie (*Ondo 1999* [42])
Prawdopodobieństwo remisji	Min	0,00	W wariancie minimalny uwzględniono brak remisji	Założenie
Prawdopodobieństwo remisji	Max	0,05	Przyjęto symetryczne odchylenie od wartości uwzględnionej w analizie podstawowej w stosunku do wariantu minimalnego	Założenie
RR zgonu TD	Min	1,23	W wariancie minimalnym uwzględniono dolą granicę przedziału ufności wskazaną w badaniu	*Dean 2009* [13]
RR zgonu TD	Max	1,99	W wariancie minimalnym uwzględniono dolą granicę przedziału ufności wskazaną w badaniu	*Dean 2009* [13]
HR schizofrenia	Min	4,50	W wariancie minimalnym uwzględniono dolą granicę przedziału ufności wskazaną w badaniu	*Torniainen 2015* [56]
HR schizofrenia	Max	5,10	W wariancie minimalnym uwzględniono dolą granicę przedziału ufności wskazaną w badaniu	*Torniainen 2015* [56]
Jakość życia do analizy	alter	Wariant optymistyczny	Uwzględniony wariant optymistyczny opisano szerzej w rozdziale 7.6	Rozdział 7.6
Jakość życia do analizy	alter	Wariant konserwatywny	Uwzględniony wariant konserwatywny opisano szerzej w rozdziale 7.6	Rozdział 7.6
Odsetek chorych bez parkinsonizmu (TBZ) na cykl	max	1,00	W wariancie maksymalnym uwzględniono 100% chorych bez parkinsonizmu	Założenie
Odsetek chorych bez depresji (TBZ) na cykl	max	1,00	W wariancie maksymalnym uwzględniono 100% chorych bez depresji	Założenie

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Odsetek chorych dyskontujących z powodu parkinsonizmu	min	0,00	W wariancie minimalnym uwzględniono 0% chorych dyskontujących z powodu parkinsonizmu (skrajny wariant)	Założenie
Odsetek chorych dyskontynuujących z powodu parkinsonizmu	max	1,00	W wariancie maksymalnym uwzględniono 100% chorych dyskontynuujących z powodu parkinsonizmu (skrajny wariant)	Założenie
Odsetek chorych dyskontynuujących z powodu depresji	min	0,00	W wariancie minimalnym uwzględniono 0% chorych dyskontynuujących z powodu deprasji (skrajny wariant)	Założenie
Odsetek chorych dyskontynuujących z powodu depresji	max	1,00	W wariancie maksymalnym uwzględniono 100% chorych dyskontynuujących z powodu depresji (skrajny wariant)	Założenie
Wartość punktowa porady psychiatrycznej	min	3,15	Uwzględniono wagę punktową produktu: porada kontrolna	Zarządzenie 70/2016/DSOZ [63]
Wartość punktowa porady psychiatrycznej	max	9,45	Uwzględniono wagę punktową produktu: porada lekarska diagnostyczna	Zarządzenie 70/2016/DSOZ [63]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku uwzględnienia bądź nie umowy podziału ryzyka, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 23.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 24.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 25.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 26.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji z RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry[12]:

- **dawkowanie TBZ,**
- **efekty zdrowotne,**
- **jakość życia.**

Wartość ICUR w wersji bez RSS wyniosła ponad 130 tys. PLN, minimalnie przekraczając przy tym próg opłacalności, w scenariuszu uwzględniającym stosowanie maksymalnej dawki TBZ wynoszącej 200 mg, jednak już w wersji z uwzględnieniem RSS wartość ICUR w analogicznym scenariuszu wyniosła 124 tys. PLN. Biorąc pod uwagę, że w praktyce klinicznej z dużym prawdopodobieństwem stosowane będą niższe dawki to powyższy wynik należy uznać, za niepodważalny dowód opłacalności stosowania TBZ.

Wartość ICUR w obu scenariuszach, w których testowano efekty zdrowotne (zmniejszenie AIMS w baseline oraz po zastosowaniu TBZ o 27% i 45%) znalazła się poniżej progu opłacalności, co dowodzi tezy, że stosowanie TBZ jest również opłacalne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką TD o łagodniejszym nasileniu mierzonym w skali AIMS.

Wartość ICUR w obu scenariuszach, w których testowano jakość życia znalazła się poniżej progu opłacalności, co dowodzi odporności wnioskowania na niepewność związaną założeniami zastosowanymi do oceny jakości życia.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, związane ze stanem zdrowia chorego oraz skutecznością terapii, ponieważ mają one jednoczesny wpływ na koszty i jakość życia oraz obarczone są największą niepewnością.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

[12]Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 10.1.

Tabela 27.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego, log–normalnego (dla parametrów, które przyjmują tylko wartości nieujemne) i Gamma (dla parametrów wzajemnie zależnych). Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i BSC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

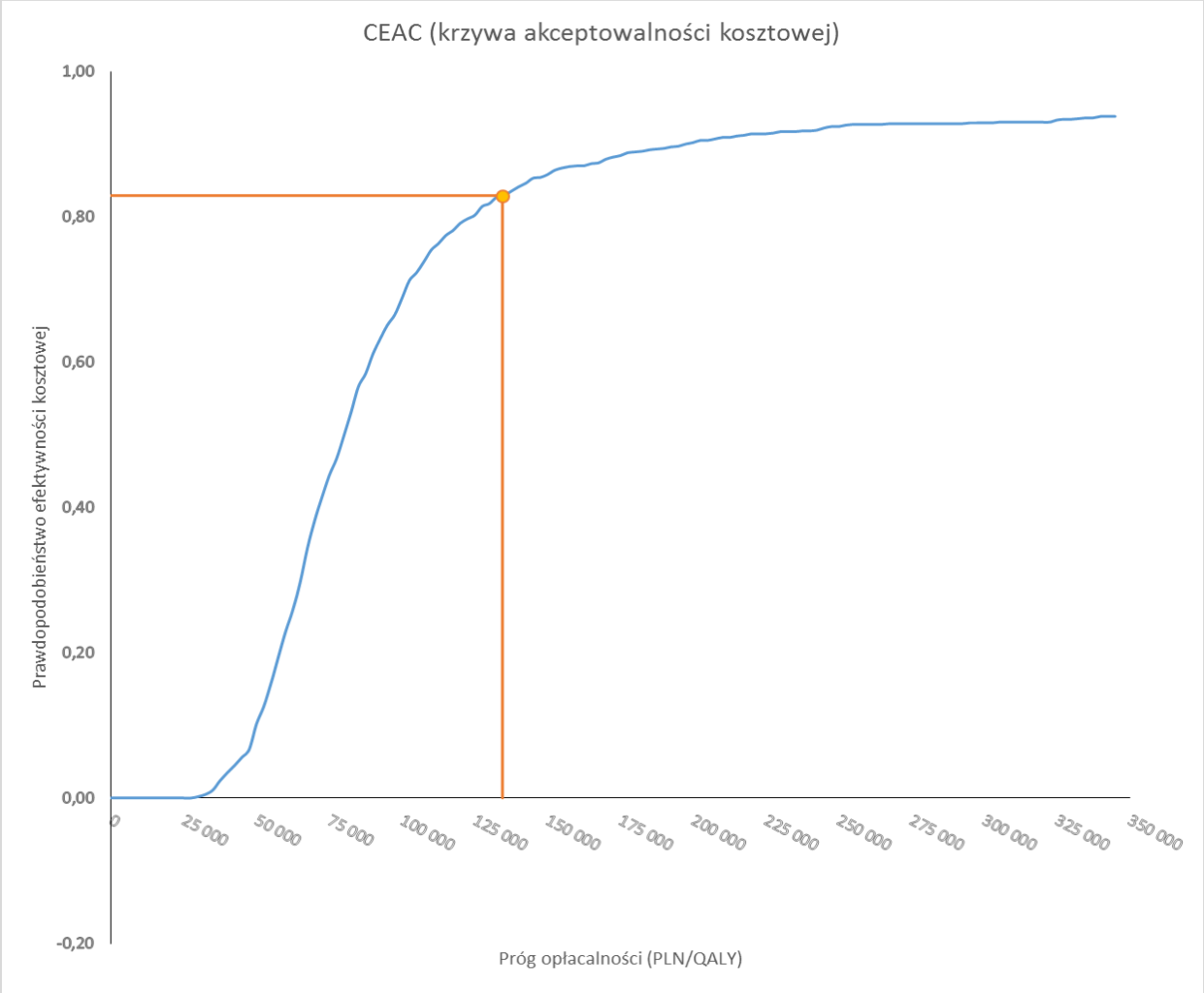
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania TBZ vs BSC.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia substancja przy niższych kosztach pozwala na osiągnięcie takich samych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

Rysunek 6.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości

Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29.).

Tabela 29.
Wyniki walidacji wewnętrznej

Parametr	Testowana wartość	Wynik
Stopa dyskonta kosztów	Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Horyzont czasowy (model CUA)	Wprowadzono wartości od 1 do 200	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu.
Długość cyklu w modelu	Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Liczba dni w roku	Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Liczba tygodni w roku	Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Udział kobiet	Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu.
Dawka dobowa	Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu (koszt TBZ równa się 0).
AIMS w baseline (średnia)	Testowano wartość 0 i 28	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu. (w przypadku wybrania wartości 0 przy niezmienionej wartości parametru AIMS dla TBZ uzyskano ujemne inkrementalne wartości QALY co jest tożsame ze wzrostem AIMS z 0 do 8,2)
AIMS dla TBZ (średnia)	Testowano wartość 0 i 28	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu (im wyższy AIMS tym gorszy efekt zdrowotny QALY i im niższy AIMS tym lepszy efekt zdrowotny QALY w ramieniu TBZ)
Prawdopodobieństwo remisji	Testowano wartość 99% i 100%	W przypadku 100% wynik nie istnieje ze względu na brak logarytmu dla zera.
Odsetek chorych bez parkinsonizmu (TBZ) na cykl	Testowano wartość 0%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu

Parametr	Testowana wartość	Wynik
Odsetek chorych bez depresji (TBZ) na cykl	Testowano wartość 0%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
RR zgonu TD	Testowano wartość 0 i 100	Dla 100 inkrementalny wynik nie istnieje ponieważ różnica w QALY wynosi dokładnie 0.
HR schizofrenia	Testowano wartość 0 i 100	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono jedno równanie:

$$Bezobjawowy + Łagodna\ TD + Umiarkowana\ TD + Ciężka\ TD + Remisja + Zgon = 1$$

W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji należy porównać wyniki i założenia modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. W związku z powyższym nie można wykonać walidacji konwergencji.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej należy przeprowadzić ocenę zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. W związku z powyższym przeprowadzono weryfikację następujących założeń modelu ekonomicznego:

- definicji stopni nasilenia dyskinezy (patrz rozdział 7.3.1),
- użyteczności (patrz rozdział 7.5),
- prawdopodobieństwa zgonu (patrz rozdział 7.3.3),
- dyskontynuacji leczenia z powodu nietolerancji (patrz rozdział 7.5.2).

Jednym z kluczowych założeń modelu ekonomicznego jest zdefiniowanie stopni nasilenia TD za pomocą przedziałów w skali AIMS (patrz rozdział 7.1). Skala AIMS obejmuje zestaw 7 pytań odnoszących się do zaburzeń motorycznych oraz 3 pytań, które oceniają ogólny stopień nasilenia objawów. W literaturze przedmiotu nie zdefiniowano jednoznacznie w jaki sposób wyniki pytań 1-7 przekładają się potem na wynik pytania 8.

Na podstawie wyników przedstawionych w literaturze postawiono hipotezę, że wynik skali AIMS z pytań 1-7 jest skorelowany z ogólnym stopniem nasilenia choroby. Wykorzystując dane jednostkowe z trzech publikacji opracowano model logitowy z porządkową zmienną zależną, który wyjaśnia zależność pomiędzy tymi zmiennymi (patrz rozdział 17.3.1). Na podstawie przeprowadzonej regresji oszacowano, że przeciętnie łagodna TD charakteryzuje

się wynikiem AIMS do 5,8, umiarkowana TD średnio od 5,8 do 13, ciężka TD przeciętnie ponad 13. Ograniczeniem analizy jest uwzględnienie tylko dwóch obserwacji dla chorych z ciężką dyskinezą, przez co odsetek prawidłowych predykcji w tej grupie wynosi tylko 50%. O wiarygodności wyników regresji świadczy jednak fakt, że przyjęte definicje stanów odpowiadają danym z następujących badań klinicznych:

W badaniach, w których oceniano pacjentów z łagodną lub umiarkowaną TD i podawano sumę z pytań 1-7 skali AIMS:

- *Rittmannsberger 2008* [36], przeciętny AIMS w baseline: 5,5 (zakres 3-10)
- *Ryu 2015* [34], przeciętny AIMS w baseline 3,8 (zakres 2-8)

W badaniach, w których oceniano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką TD i podawano sumę z pytań 1-7 skali AIMS:

- *Hauser 2017* [20], przeciętny AIMS w baseline = 10 (zakres 0-20)
- *O'Brien 2015* [39], przeciętny AIMS w baseline = 8 (SD = 4)

W badaniach, w których oceniano pacjentów z ciężką TD:

- *Bai 2005* [4], przeciętny AIMS w baseline 15,7 (SD = 4,7)
- *Sacchetti 2003* [48], pacjentka miała AIMS = 17.

Ponadto w dwóch badaniach autorzy przyjęli następujące definicje stopni nasilenia TD:

- w badaniu *Fernandez 2017* [16] zdefiniowano umiarkowaną TD jako wynik AIMS >6;
- w badaniu *Louza 2005* [31] zdefiniowano ciężką TD jako wynik AIMS >13.

Ponadto, w ramach badania ankietowego poproszono eksperta o wskazanie teoretycznych granicznych wartości skali AIMS odpowiadających łagodnemu, umiarkowanemu oraz ciężkiemu stopniowi nasilenia TD. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi eksperta klinicysty na powyższe pytanie:

Tabela 30.
Zakresy skali AIMS odpowiadające poszczególnym stanom dyskinezy

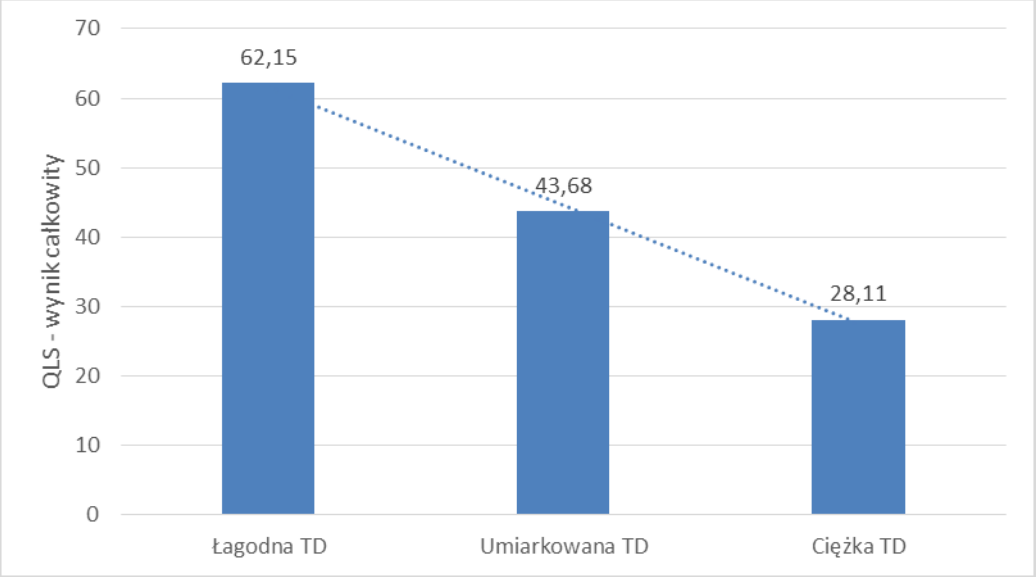
Postać dyskinezy	Testowana wartość
Łagodna	Do 5
Umiarkowana	6-12

Postać dyskinezy	Testowana wartość
Ciężka	>13

Zarówno wartości AIMS w cytowanych badaniach, jak i wartości wskazane przez eksperta są spójne z zakresami skali AIMS odpowiadającymi poszczególnym stopniom nasilenia choroby przyjętym w niniejszej analizie, co świadczy o prawidłowości założeń przyjętych w analizie.

Drugim kluczowym założeniem modelu jest liniowość obniżek jakości życia względem nasilenia objawów dyskinezy. W badaniu *Zahiruddin 2013* [61] zbadano jakość życia 71 pacjentów z dyskinezą późną za pomocą kwestionariusza QLS[13] - obejmującego 21 pytań ocenianych w skali od 0 do 6. Wyższy wynik świadczy o prawidłowym lub niepogorszonym funkcjonowaniu chorego. Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki QLS w zależności od stopnia nasilenia dyskinezy późnej.

Rysunek 8.
Ocena jakości życia w skali QLS w zależności od stopnia nasilenia objawów TD



Powyższy wykres pokazuje, że wraz ze wzrostem stopnia nasilenia objawów wynik QLS spada. Wynik QLS w stanie umiarkowanym jest niemal równy średniej ze skrajnych stanów. Powyższy wykres potwierdza sposób wyznaczenia użyteczności w analizie podstawowej. Należy przy tym podkreślić, że różnice pomiędzy wynikami QLS są istotne statystycznie co uzasadnia przyjęcie różnych użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia.

[13] ang. *quality of life scale* – skala jakości życia

W analizie modelowano przeżycie chorych na podstawie danych z badania przeprowadzonego w populacji chorych na schizofrenię. Ze względu na podobne przyczyny śmierci pacjentów cierpiących na poważne choroby psychiczne (schizofrenia, choroba dwubiegunowa, choroba schizoafektywna, z wyłączeniem chorób pokarmowych) tj. skutki choroby, próby samobójcze, niebezpieczne zachowania społeczne, wskaźnik śmiertelności każdej z tych chorób ma podobną wartość - *Chang 2010* [8]. Z tego powodu wiele badań klinicznych nad skutecznością leków przeprowadzanych jest w populacji obejmującej pacjentów z chorobami psychicznymi ogółem. Parametry użyte w analizie zostały przyjęte zgodnie z powyższym stwierdzeniem, a dane dotyczące śmiertelności osób cierpiących na schizofrenię można uznać za istotne dla wszystkich poważnych chorób psychicznych.

W modelu uwzględniono dyskontynuację z powodu braku skuteczności oraz nietolerancji. Przyjęto, że stopa dyskontynuacji będzie tym większa im poważniejsze są działania niepożądane, tj. wszyscy chorzy z parkinsonizmem i depresją jednocześnie będą przerywać leczenie, połowa chorych z parkinsonizmem będzie przerywać leczenie i jedna trzecia chorych z depresją będzie wymagać przerwania leczenia. W analizie przyjęto, że 30% chorych z depresją przerywa, 50% chorych z parkinsonizmem oraz 100% chorych z depresją i parkinsonizmem jednocześnie przerywa leczenie. W tabeli poniżej obliczono przeciętną stopę dyskontynuacji w modelu:

Tabela 31.
Przeciętna stopa dyskontynuacji w modelu

Populacja	Odsetek chorych z parkinsonizmem	Odsetek chorych z depresją	Odsetek chorych z parkinsonizmem i depresją	Razem
DN Ogółem	5,04%	1,04%	0,06%	6,14%
Przerywający leczenie	2,52%	0,34%	0,06%	2,92%
Przeciętna stopa dyskontynuacji (przerywający leczenie/DN ogółem)				47,57%

W publikacji *Miguel 2017* [34] podano, że w grupie chorych z dyskinezą ustno-żuchwową odsetek chorych, przerywających leczenie po wystąpieniu działań niepożądanych wyniósł 42,9%. Porównując tą wartość z przeciętną stopą dyskontynuacji, można zauważyć, że w analizie przyjęto zbliżone stopy dyskontynuacji do danych z badania. Powyższa obserwacja potwierdza poprawność założeń dotyczących dyskontynuacji z powodu nietolerancji.

W publikacji *Kenney 2007* [28] podano, że wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie, najczęstszymi przyczynami były działania niepożądane (17,5%) oraz brak skuteczności (8,5%). Ekspozycja na tetrabenazyne u niektórych pacjentów w tym badaniu trwała 21 lat. W modelu ekonomicznym, w horyzoncie 25-ciu lat TBZ przerywa 44,8% chorych z powodu nietolerancji i 18,4% z powodu braku skuteczności. Należy zaznaczyć, że w modelu nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji, natomiast w publikacji *Kenney 2007* nie podano łącznej liczby chorych którzy przerwali leczenie. W związku z powyższym można jedynie wnioskować że w modelu ok. 2,4 razy częściej przerywano leczenie z powodu nietolerancji niż z powodu braku skuteczności, co jest wartością zbliżoną do proporcji z badania (2 razy).

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W celu określenia poszczególnych stopni nasilenia TD posłużono się skalą AIMS. Ograniczeniem tego rozwiązania jest brak precyzyjnych i jednoznacznych definicji nasilenia choroby w zależności od wyniku w skali AIMS. Na podstawie przeprowadzonej regresji logistycznej oszacowano, że łagodna TD charakteryzuje się wynikiem AIMS do 6, umiarkowana TD od 6 do 13, ciężka TD wynikiem AIMS ponad 13. Założenia te są zgodne z danymi z licznych badań, które zostały omówione w ramach walidacji zewnętrznej w rozdziale 13.3.

Nie odnaleziono danych umożliwiających przypisanie jakości życia do poszczególnych stopni nasilenia dyskinezy późnej. Wynika to z faktu, że dyskineza późna jest działaniem niepożądanym leków neuroleptycznych i dlatego jest zwykle oceniana w kontekście innych schorzeń. W związku z powyższym przyjęto, że spadek jakości życia będzie liniowy względem stopni nasilenia dyskinezy późnej. Założenie to odpowiada obserwacjom z badania *Zahiruddin 2013* [50], szerzej skomentowanemu w ramach walidacji zewnętrznej w rozdziale 13.3.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu uwzględniono współczynnik hazardu dla chorych na schizofrenię w stosunku do populacji docelowej. Wynika to z faktu, że dyskineza

późna jest powikłaniem leków przeciwpsychotycznych i w grupie osób stosujących LPP udział schizofrenii jest największy. W grupie 100 chorych w badaniu *Gardos 1988* [17] schizofrenia występowała u 38% chorych, 28% stanowiły zaburzenia schizoafektywne a 15% choroba dwubiegunowa.

Na podstawie publikacji *Tarsy 2006* [55], założono, że u wszystkich chorych występuje jednakowe (nie zależne od stosowanego leczenia) i stałe w czasie prawdopodobieństwo spontanicznej remisji. Jest to założenie konserwatywne.

Wyjaśnienia dotyczące prawdopodobieństwa spontanicznych remisji w związku z uwagami analityków AOTMiT z pisma z dnia 7 grudnia 2017 r.

Na podstawie odnalezionych publikacji poglądowych uznano, że w przypadku dyskinezy późnej możliwe jest samoistne ustąpienie objawów [30, 55, 60]. Publikacja *Tarsy 2006* jest publikacją poglądową, w której zacytowano wyniki badania przeprowadzonego w latach 80-tych: Kane 1986[14], do którego nie uzyskano dostępu. W bazie MEDLINE (przeglądarka Pubmed) zweryfikowano, że badanie to zacytowano w 13 innych publikacjach, co uwiarygodniło jego wyniki[15]: odsetek spontanicznych remisji u pacjentów stosujących leki neuroleptyczne wynoszący 2,5% rocznie (patrz np. *Tarsy 2006*, *Waln 2013* [60], *Kumra 2008* [30]). Nie odnaleziono alternatywnego źródła dla tego parametru.

Warto zwrócić uwagę, że w publikacji *Waln 2013* podano, że odsetek remisji u pacjentów, którzy przerwali leczenie neuroleptykami wynosi od 12% w ciągu 6,7 lat do 33% w ciągu 2 lat, co odpowiada rocznej stopie remisji wynoszącej od 2% do 18% (przy założeniu, że jest stała w czasie). Należy jednak podkreślić, że choroby psychiczne, w których stosowane są leki neuroleptyczne są nieuleczalne dlatego nie należy brać pod uwagę tych danych.

Należy także podkreślić, że uwzględnienie spontanicznej remisji jest podejściem konserwatywnym, gdyż powoduje zmniejszenie liczby inkrementalnych QALY. W przypadku braku uwzględnienia spontanicznej remisji chorzy w ramieniu komparatora

[14] Kane JM. Woerner M. Borenstein M i in., *Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia.* Psychopharmacol Bull. 1986;22(1):254-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2873613 (dostęp online: 9.01.2018)

[15] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?linkname=pubmed_pubmed_citedin&from_uid=2873613 (dostęp online 9.01.2018)

odczuwaliby dolegliwości dożywotnio co nie odpowiada informacjom na temat przebiegu choroby.

W analizie przyjęto, że pacjenci przerywają leczenie z powodu działań niepożądanych: parkinsonizmu i depresji. Przyjęto, że wszyscy chorzy u których wystąpią oba zdarzenia jednocześnie muszą przerwać leczenie. Uwzględniono także, że połowa chorych z parkinsonizmem oraz jedna trzecia chorych z depresją przerywa leczenie. W badaniach klinicznych tetrabenazyna była dobrze tolerowana, w związku z czym powyższe założenia można uznać za konserwatywne. W ramach walidacji zewnętrznej porównano odsetek dyskontynuacji w modelu z odsetekiem dyskontynuacji z badania *Miguel 2017* [34]. Obie wartości były zbliżone, na tyle że uznano przyjęte założenia za prawidłowe.

Modelowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wykonano w oparciu o dane z badań jednoramiennych i skrzyżowanych. Dyskineza późna ma różny przebieg u poszczególnych chorych a objawy oceniane są indywidualnie i w sposób subiektywny, dlatego analiza skuteczności leku w tej samej grupie chorych jest szczególnie istotna. Specyfika tej trudnej w precyzyjnym diagnozowaniu choroby (zwłaszcza w zakresie nasilenia objawów) wymusza więc metodykę badania, w której chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę lub analizowane grupy są krzyżowane. W opisywanej populacji taka konstrukcja badania jest więc uzasadniona, jednak żeby uniknąć ryzyka wystąpienia błędu systematycznego konieczne jest zastosowanie etapu wymycia, tak by nie dopuścić do wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*). Jedynie w badaniu *Ondo 1999* ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym zakresie określono jako niskie. W badaniu tym co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem leczenia przerywano podawanie innych leków mogących wpływać na nasilenie objawów dyskinezy późnej u chorych. Badanie *Ondo 1999* posłużyło do modelowania skuteczności w analizie ekonomicznej.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu TBZ zamiast BSC jest niższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Należy stwierdzić, że zastosowanie tetrabenazyny zamiast BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w wytycznych klinicznych oraz zgodnie z opinią eksperta klinicznego dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej, w Polsce nie jest dostępna żadna technologia o udowodnionej skuteczności w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych (wszystkie stosowane substancje mają skuteczność placebo). W związku z powyższym, finansowanie tetrabenazyny w analizowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dyskinezy późnej.

Ponadto finansowanie tetrabenazyny przyczyni się do realizacji priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia: zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych, rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności, poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w podeszłym wieku (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r*. [46]).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.5. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy. Niniejsza analiza ekonomiczna jest zatem pierwszą analizą, w której podjęto się oceny efektywności kosztowej stosowania tetrabenazyny w leczeniu TD i zarazem pierwszą, w której opracowano model Markowa dotyczący tego leku (patrz 17.6.3). Z tego względu w niniejszej analizie napotkano trudności, wynikające z faktu, że analizowany problem decyzyjny należy do niezbadanego dotąd obszaru ochrony zdrowia. Trudności te obejmują między innymi niepewność dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w wytycznych klinicznych oraz zgodnie z opinią eksperta klinicznego dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej, w Polsce nie jest dostępna żadna technologia o udowodnionej skuteczności w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. [redacted] Powyższe dane, wskazują na znaczne zróżnicowanie praktyki klinicznej i sugerują,

że lekarze nie mając dostępnej, refundowanej technologii medycznej o udowodnionej skuteczności próbują leczyć chorych lekami, które mogą działać przeciwdragawkowo ponieważ wskazane są do stosowania u chorych z parkinsonizmem (np. prydynol), padaczką (np. gabapentyna) lub innymi podobnymi objawami. Żadna z wymienionych technologii nie zdobyła dominującej pozycji, co świadczy o tym, że próby leczenia nie dają najprawdopodobniej satysfakcjonujących rezultatów. Jest to potwierdzone również w wytycznych klinicznych leczenia TD, w których eksperci wskazują na brak dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność dostępnych obecnie opcji terapeutycznych.

W związku z powyższym w ramach analizy ekonomicznej przyjęto, że wynik w skali AIMS u chorych nie stosujących tetrabenazyny nie ulega zmianie. Założenie to ma decydujący wpływ na wynik analizy, jednak wydaje się być uzasadnione w analizowanym przypadku. Należy podkreślić, że chorzy ze wskazaniem uprawniającym do stosowania tetrabenazyny, są to pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na standardowe postępowanie w przypadku dyskinezy późnej: zmniejszenie dawek lub przerwanie stosowania LPP czy zmianę sposobu leczenia na atypowe LPP. Są to chorzy, u których dyskineza późna ma najcięższą postać i jednocześnie chorzy najbardziej potrzebujący leczenia będącego przedmiotem niniejszej analizy.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od wartości parametrów uwzględnianych w modelowaniu.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, [redacted] w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS.

17. Załączniki

17.1. Dawkowanie

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę DDD substancji leczniczych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym w ramach BSC oraz leczenia działań niepożądanych. Liczbę DDD pozyskano ze strony WHO [60].

Tabela 32.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Grupa leków	DDD (mg)
Amantadinum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	200
Biperidenum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	10,00
Bromocriptinum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	5
Buspironum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	30
Clonazepamum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	8
Diltiazemum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	240
Donepezilum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	7,5
Gabapentinum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	1800
Levetiracetamum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	1500
Levodopum + Benserazidum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3500
Levodopum + Carbidopum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3500
Acidum valproaicum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	1500
Pridinol	Leki stosowane w celu złagodzenia	5,00

Substancja	Grupa leków	DDD (mg)
	symptomów TD	
Propranololum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	160
Verapamilum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	240
Amisulpridum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	400
Aripiprazolum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	15
Chlorpromazinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	300
Chlorprothixenum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	300
Clozapinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	300
Flupentixolum tabl.	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	6
Levomepromazinum tabl.	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	300
Lithium	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	875
Olanzapinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	10
Perazinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	100
Quetiapinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	400
Risperidonum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	5
Sertindolum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	16
Sulpiridum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	800
Ziprasidonum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	80

Substancja	Grupa leków	DDD (mg)
Zuclopenthixolum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	30
Flupentixolum iv.	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	4
Haloperidolum	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	8
Levomepromazinum	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	100
Risperidonum iv.	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	2,7
Zuclopenthixolum iv.	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	15
Agomelatinum	Leki przeciwdepresyjne	25,00
Amitriptilinum	Leki przeciwdepresyjne	75,00
Clomipraminum	Leki przeciwdepresyjne	100,00
Fluoxetinum	Leki przeciwdepresyjne	20,00
Fluvoxaminum	Leki przeciwdepresyjne	100,00
Mianserinum	Leki przeciwdepresyjne	60,00
Paroxetinum	Leki przeciwdepresyjne	20,00
Sertralinum	Leki przeciwdepresyjne	50,00
Tianeptinum	Leki przeciwdepresyjne	37,50
Trazodonum	Leki przeciwdepresyjne	300,00
Venlafaxinum	Leki przeciwdepresyjne	100,00
Triheksyfenidil	Leki cholinolityczne - stosowane w parkinsonizmie polekowym	n/d

Dawkowanie litu węglanu oszacowano na podstawie *Chpl Lithium Carbonicum GSK*® [10]

17.2. Wycena kosztów różniących

17.2.1. Koszt substancji medycznych

Koszt substancji medycznych określono na podstawie cen z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* ważonych poziomem refundacji leków z *danych refundacyjnych NFZ* [37] za okres styczeń 2016 – wrzesień 2017. W związku z tym w obliczeniach nie brano pod uwagę leków objętych refundacją od listopada 2017 roku (dane refundacyjne dla najnowszych leków nie są jeszcze dostępne). W tabeli poniżej przedstawiono koszt substancji w przeliczeniu na DDD. Wielkość DDD przedstawiono w rozdziale 17.1. Koszt pridinolu (lek nierefundowany) oszacowano na podstawie danych z apteki internetowej [51].

Tabela 33.
Jednostkowy koszt leków (PLN)

Substancja	Grupa leków	Liczba zrefundowanych DDD	Kwota refundacji	Całkowita wartość zrefundowanych opakowań	Koszt za DDD (p. płatnika publicznego	Koszt za DDD (p. wspólna)
Agomelatinum	Leki przeciwdepresyjne	350 752,00	1 327 471,05	1 896 315,63	3,78	5,41
Amantadinum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	1 239 971,43	704 303,77	1 005 864,82	0,57	0,81
Amisulpridum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	5 743 068,57	20 806 936,14	21 928 908,99	3,62	3,82
Amitriptilinum	Leki przeciwdepresyjne	5 406 977,90	583 621,50	3 198 475,88	0,11	0,59
Aripiprazolum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	13 322 454,48	63 347 724,87	65 183 660,27	4,75	4,89
Biperidenum	Leki cholinolityczne -	2 207 513,37	2 335 549,15	3 520 511,41	1,06	1,59

Substancja	Grupa leków	Liczba zrefundowanych DDD	Kwota refundacji	Całkowita wartość zrefundowanych opakowań	Koszt za DDD (p. płatnika publicznego	Koszt za DDD (p. wspólna)
	stosowane w parkinsonizmie polekowym					
Bromocriptinum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3 171 007,71	3 346 986,06	4 023 467,70	1,06	1,27
Buspironum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	1 419 179,05	1 474 750,47	2 819 494,97	1,04	1,99
Chlorpromazinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	44 628,57	144 931,29	144 931,29	3,25	3,25
Chlorprothixenum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	3 848 986,86	6 252 662,37	10 649 762,75	1,62	2,77
Clomipraminum	Leki przeciwdepresyjne	8 854 381,86	13 659 444,44	13 942 353,32	1,54	1,57
Clonazepamum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3 560 438,50	3 663 234,48	5 819 598,38	1,03	1,63
Clozapinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	7 625 602,38	15 401 527,20	16 145 112,75	2,02	2,12
Diltiazemum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	9 650 563,71	4 865 162,01	7 236 346,30	0,50	0,75
Donepezilum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	18 837 687,62	13 212 439,16	20 532 156,80	0,70	1,09
Fluoxetinum	Leki przeciwdepresyjne	29 202 256,75	8 877 332,27	19 743 877,61	0,30	0,68
Flupentixolum iv.	Leki przeciwpsychotyczne -	347 375,71	779 511,10	1 001 831,56	2,24	2,88

Substancja	Grupa leków	Liczba zrefundowanych DDD	Kwota refundacji	Całkowita wartość zrefundowanych opakowań	Koszt za DDD (p. płatnika publicznego	Koszt za DDD (p. wspólna)
	postać pozajelitowa					
Flupentixolum tabl.	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	1 166 333,33	1 329 854,23	2 634 133,54	1,14	2,26
Fluvoxaminum	Leki przeciwdepresyjne	1 938 657,14	589 351,77	2 571 305,59	0,30	1,33
Gabapentinum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3 320 294,29	9 215 832,04	10 442 247,48	2,78	3,14
Haloperidolum	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	6 696 558,57	4 270 638,23	6 730 730,38	0,64	1,01
Levetiracetamum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	13 828 884,76	27 206 638,87	36 065 035,63	1,97	2,61
Levodopum + Benserazidum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3 568 065,59	54 869 680,23	58 665 736,12	15,38	16,44
Levodopum + Carbidopum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	538 811,43	7 445 379,74	7 819 708,38	13,82	14,51
Levomepromazinum	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	1 973,71	10 034,36	10 034,36	5,08	5,08
Levomepromazinum tabl.	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	2 952 655,24	8 163 501,20	8 163 501,20	2,76	2,76
Lithium	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	3 403 908,57	3 000 261,75	3 000 261,75	0,88	0,88
Acidum valproicum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	3 838 267,62	4 581 714,89	5 390 852,64	1,19	1,40

Substancja	Grupa leków	Liczba zrefundowanych DDD	Kwota refundacji	Całkowita wartość zrefundowanych opakowań	Koszt za DDD (p. płatnika publicznego	Koszt za DDD (p. wspólna)
Mianserinum	Leki przeciwdepresyjne	13 783 072,88	16 764 829,37	25 925 686,30	1,22	1,88
Olanzapinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	42 911 938,76	158 333 376,81	167 977 815,92	3,69	3,91
Paroxetinum	Leki przeciwdepresyjne	27 095 908,57	8 232 371,68	15 861 272,59	0,30	0,59
Perazinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	32 248 714,93	7 509 095,87	8 311 217,16	0,23	0,26
Pridinol	Leki cholinolityczne - stosowane w parkinsonizmie polekowym	0,00	0,00	0,00	0,00	0,52
Propranololum	Leki stosowane w celu złagodzenia symptomów TD	7 550 320,71	994 382,60	5 718 367,78	0,13	0,76
Quetiapinum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	13 328 657,87	34 709 162,49	44 586 571,99	2,60	3,35
Risperidonum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	7 323 714,29	15 123 172,69	17 518 394,50	2,06	2,39
Risperidonum iv.	Leki przeciwpsychotyczne - postać pozajelitowa	3 003 507,94	102 511 019,76	103 224 278,27	34,13	34,37
Sertindolum	Leki przeciwpsychotyczne - stałe postacie farmaceutyczne	129 240,57	1 640 038,27	1 664 853,82	12,69	12,88
Sertralinum	Leki przeciwdepresyjne	79 487 427,43	23 913 076,95	38 543 913,87	0,30	0,48
Sulpiridum	Leki przeciwpsychotyczne -	2 579 524,77	5 033 806,85	6 315 534,43	1,95	2,45

Substancja	Grupa leków	Liczba zrefundowanych DDD	Kwota refundacji	Całkowita wartość zrefundowanych opakowań	Koszt za DDD (p. płatnika publicznego	Koszt za DDD (p. wspólna)
	stałe postacie farmaceutyczne					
Tianeptinum	Leki przeciwdepresyjne	6 796 722,86	4 037 481,28	13 563 003,53	0,59	2,00
Trazodonum	Leki przeciwdepresyjne	23 928 813,00	14 222 574,80	50 066 914,55	0,59	2,09
Venlafaxinum	Leki przeciwdepresyjne	41 319 164,31	24 208 836,18	42 975 258,90	0,59	1,04

17.2.2. Koszt punktu rozliczeniowego

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień (PSYCH), dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [21]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Świadczenie	Sumaryczna liczba kontraktów	Sumaryczna kwota kontraktów (PLN)	Średnia cena produktu (PLN)
AOS	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII	582 705	5 252 624	9,01
PSYCH	ŚWIADCZENIA PSYCHIATRYCZNE AMBULATORYJNE DLA DOROSŁYCH	1 699 915	14 685 585	8,64
SZP	n.d.	n.d.	n.d.	52

17.2.3. Zarządzenia Prezesa NFZ

Przyjęto, że wizyty ambulatoryjne u lekarzy specjalistów (np. psychiatrów, neurologów) są rozliczane jako świadczenia specjalistyczne 1-go typu. Wycenę wizyt przeprowadzono w oparciu o *Zarządzenie Prezesa NFZ nr 62/2016/DSOZ* [62]. Wartość punktu w AOS oszacowano w rozdziale 17.2.1. Koszt świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Koszty świadczeń wycenionych na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia	Zarządzenie Prezesa NFZ
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50	31,55	*62/2016/DSOZ* [62]
Porada lekarska diagnostyczna	9,45	81,64	*70/2016/DSOZ* [63]
Porada lekarska terapeutyczna	6,3	54,43	*70/2016/DSOZ* [63]
Porada kontrolna	3,15	27,21	*70/2016/DSOZ* [63]

17.3. Metody statystyczne

17.3.1. Regresja logistyczna uporządkowana stanu nasilenia objawów w zależności od skali AIMS

W celu zdefiniowania poszczególnych stopni nasilenia choroby w postaci zakresów wartości dla sumy pytań od 1 do 7 na skali AIMS (tzw. wyniku skali AIMS) opracowano model logitowy z porządkową zmienną zależną.

Modelowanie wykonano wykorzystując dane jednostkowe z publikacji *Rittmannsberger 2008* [44] i *Ruy 2015* [47] oraz *Sacchetti 2003* [48]. W publikacjach tych przedstawiono wyniki z pytań 1-7 oraz wynik pytania 8 dla łącznie 20 chorych. W publikacji *Rittmansberger 2008* pacjentów oceniano dwukrotnie, w odstępie 10 lat. Ze względu na odstęp czasowy pomiędzy ocenami założono, że poszczególne oceny były niezależne i tym sposobem pozyskano ogółem 20 obserwacji. W publikacji *Sacchetti 2003* przedstawiono opis przypadku 33-letniej chorej na schizofrenię, u której stwierdzono ciężką TD. Była ona obserwowana wielokrotnie w trakcie badania w związku z czym w modelu uwzględniono wyłącznie pierwszy wynik AIMS. Ogółem zgromadzono 30 obserwacji chorych na TD w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Przyjmując wynik pytania 8. za miarę ogólnego stopnia objawów pacjenta przyjęto następującą konwencję kodowania zmiennych:

Tabela 36.
Wartości zmiennej zależnej

Stan w modelu	Wartość zmiennej zależnej	Wynik pytania 8. AIMS
Łagodny	1	1 – minimalne objawy lub 2 łagodne objawy
Umiarkowany	2	3 – umiarkowane objawy
Ciężki	3	4 – ciężkie objawy

W tabeli poniżej przedstawiono dane jednostkowe włączone do analizy:

Tabela 37.
Dane jednostkowe do modelu logitowego

Numer obserwacji	Zmienna zależna (stopień nasilenia TD)	Zmienna objaśniająca (wynik skali AIMS)
1	1	5
2	1	3
3	2	5
4	1	3
5	2	8
6	2	10
7	2	5
8	2	8
9	2	5
10	1	3
11	2	7
12	2	10
13	1	4
14	2	14
15	1	3
16	1	2
17	3	8
18	1	6
19	2	7
20	1	2
21	1	2
22	1	3
23	1	2
24	1	2
25	1	5
26	1	4
27	1	2
28	2	8
29	1	7
30	3	17

Model logitowy dla zmiennej uporządkowanej wyrażony jest układem równań:

$$y_i = \begin{cases} 1 \Leftrightarrow y'_i < Odc1 \\ 2 \Leftrightarrow y'_i \in \langle Odc1, Odc2) \\ 3 \Leftrightarrow y'_i \geq Odc2 \end{cases}$$

Gdzie:

$$y'_i = \alpha \cdot AIMS + \varepsilon_i$$

Przy czym parametry $Odc1 < Odc2$ nazywamy punktami odcięcia.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów modelu.

Tabela 38.
Oszacowania parametrów modelu

Parametr	Alfa (α)	Odc1	Odc2
Wartość	0,738	4,314	9,605

Punkty odcięcia wyznaczają teoretyczne granice wartości zmiennej ukrytej odpowiadające poszczególnym poziomom zmiennej obserwowanej.

Korzystając z faktu, że estymatorem zmiennej ukrytej jest $\alpha \cdot AIMS$ możemy wyznaczyć teoretyczne wartości wyniku skali AIMS odpowiadające łagodnej TD, umiarkowanej TD i ciężkiej TD. W tym celu należy podzielić punkt odcięcia przez α. W tabeli poniżej przedstawiono teoretyczny zakres wyników skali AIMS odpowiadający poszczególnym stopniom nasilenia choroby.

Tabela 39.
Teoretyczne zakresy wyniku skali AIMS

Nasilenie TD	Wynik AIMS
Łagodna	Poniżej 5,8
Umiarkowana	Od 5,8 do 13
Ciężka	Powyżej 13

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie empirycznych i dopasowanych wartości zmiennej obserwowanej. Zestawienie to służy ocenie własności predykcyjnych modelu.

Tabela 40.
Ocena jakości predykcji modelu

Wartości empiryczne	Wartości estymowane		
	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Łagodna	88%	12%	0%
Umiarkowana	27%	64%	9%
Ciężka	0%	50%	50%

Powyższa tabela pokazuje, że model charakteryzuje się największą celnością predykcji (88%) w przypadku łagodnej TD oraz dobrą celnością predykcji w przypadku umiarkowanej TD (64%). W przypadku ciężkiej TD jeden z włączonych chorych miał wynik skali AIMS na poziomie 8 punktów, tj. znajdujący się poniżej teoretycznej granicy 13 punktów. Włączenie tylko dwóch obserwacji ciężkiej TD należy uznać za ograniczenie modelu. Wyniki analizy zostały poddane szczegółowej walidacji opisanej w rozdziale 13.3.

17.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: dorośli, u których występuje dyskineza późna lub inne objawy pozapiramidowe[16]

[16] Populacja docelowa wskazana we wniosku obejmuje chorych na dyskinezę późną. Dyskinezę późną zalicza się do szerszej grupy objawów pozapiramidowych, w skład której wchodzą także m.in. akatyzja i parkinsonizm. W związku z istotnym ryzykiem braku publikacji oceniających jakość życia u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, w ramach przeglądu badań do oceny jakości życia zastosowano szersze kryteria włączenia.

- **metodyka**: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.4.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 41.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2017

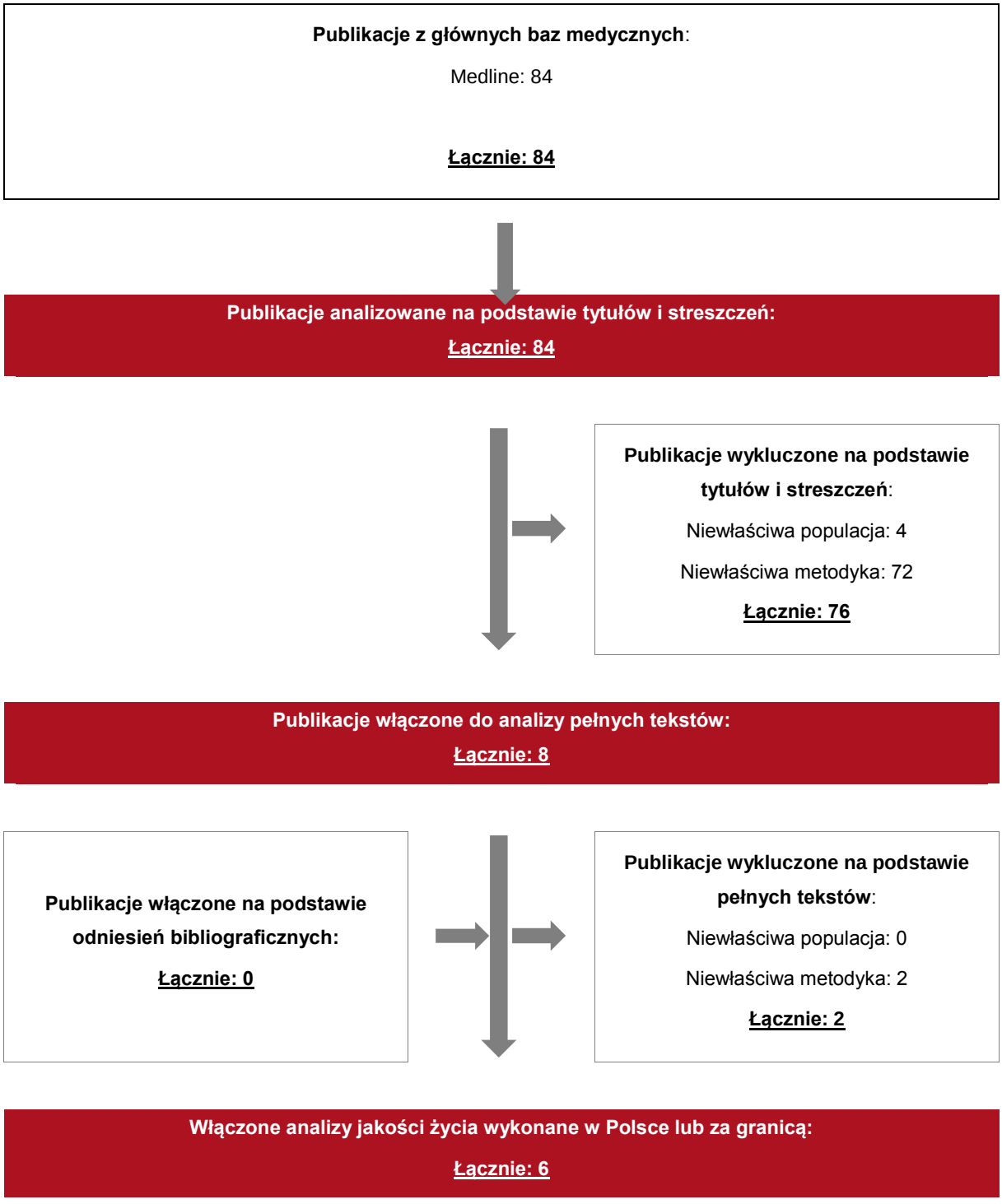
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.4.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, PK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [43], przedstawionym poniżej.

Rysunek 9.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono 6 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Alvarado-Balanos 2015* [2], *Briggs 2008* [6], *Lachaine 2014* [30], *Luo 2009* [32], *Mehnert 2012* [33] oraz *Millier 2014* [35].

W badaniu opisanym w publikacji *Alvarado-Bolanos 2015* dokonano oceny jakości życia u chorych z chorobą Parkinsona. Do badania włączono chorych z populacji meksykańskiej, którzy zostali poproszeni o wypełnienie m.in. kwestionariusza EQ-5D. Średnia wieku chorych wynosiła 62,9 lat (±12,3), a średni czas trwania choroby 7,6 lat (±6,1). Wszyscy włączeni chorzy przyjmowali leczenie przeciwparkinsonowskie, w tym w ok. 76% lewodopę, a w ok. 60% agonistów dopaminy. Pełną populację włączoną do badania dzielono na grupy według poszczególnych charakterystyk, w tym między innymi ze względu na obecności objawów dyskinezy. 30% chorych przejawiało obecność dyskinezy. W tej grupie chorych mediana użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D wyniosła 0,68 (±0,27), w pozostałej grupie chorych (70%) bez obecności dyskinezy pomiar ten wyniósł zaś 0,75 (±0,20). Chorzy z obecnością dyskinezy charakteryzowali się niższą wartością użyteczności o 0,07 w porównaniu do chorych z chorobą Parkinsona bez objawów dyskinezy.

Publikacja *Briggs 2008* zawiera opis badania, do którego włączono m.in. 49 chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią o stabilnym nasileniu leczonych w centrum leczenia zaburzeń psychicznych w Manchesterze (Wielka Brytania). W tej grupie chorych wykonano pomiar jakości życia z metodą handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). W ramach badania wykonano regresję wielokrotną, w której zmienną zależną jaką był pomiar użyteczności

związano z większą liczbą zmiennych niezależnych, w tym m.in. zmienną określającą obecność objawów pozapiramidowych (ang. extra pyramidal symptoms, EPS). Za parametr stały w modelu regresji przyjęto wartość użyteczności dla stabilnej postaci schizofrenii bez objawów ubocznych związanych z długotrwałym podawaniem neuroleptyków. Współczynnik regresji wielokrotnej dla zmiennej niezależnej „obecność EPS" wyniósł -0,256, co można interpretować jako obniżka użyteczności u chorych ze schizofrenią ze współistniejącymi objawami pozapiramidowymi (w tym z dyskinezą późną) w porównaniu do chorych ze schizofrenią z brakiem obecności EPS.

W publikacji *Lachaine 2014* opisano wyniki analizy kosztów-użyteczności dla substancji asepanina w porównaniu z olanzapiną w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej w populacji kanadyjskiej. W ramach analizy wykonano drzewo decyzyjne w połączeniu z modelem Markowa, w której jeden ze stanów określono jako obecność objawów pozapiramidowych (EPS). W modelu zastosowano obniżkę użyteczności dla stanu *EPS* wynoszącą -0,074. Oznacza to, że chorzy z chorobą afektywną dwubiegunową z objawami EPS cechują się niższą jakością życia od chorych bez obecności EPS.

Głównym celem badania opisanego w publikacji *Luo 2009* była ocena tego, czy pomiar jakości życia wykonany z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D jest uzasadniony u chorych z chorobą Parkinsona w populacji singapurskiej. 208 chorych (w tym 135 posługujących się językiem angielskim) zostało poddanych ocenie jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Badaną grupę podzielono według predefiniowanych czynników mogących wpływać na uzyskane wartości użyteczności. Jednym z tych czynników była obecność objawów dyskinezy. Pomiar jakości życia wśród chorych, którzy doświadczyli obecności dyskinezy w trakcie leczenia przeciwparkinsonowskiego wykazał, iż ta grupa chorych cechuje się niższą jakością życia w porównaniu z chorymi bez obecności dyskinezy, a wartość obniżki wynosi 0,28 dla populacji anglojęzycznej oraz 0,29 dla populacji posługującej się językiem wyłącznie językiem chińskim.

W publikacji *Mehnert 2012* opisano wyniki analizy kosztów-użyteczności dla substancji paliperydon vs. rysperydon o przedłużonym działaniu i vs. jednowodny embonian olanzapiny w leczeniu chorych ze schizofrenią w populacji szwedzkiej. W tym celu skonstruowano model Markowa aby zasymulować przebieg choroby dla wszystkich rozpatrywanych interwencji. Model zawiera osiem stanów klinicznych, w tym sześć związanych z chorobą stabilną na różnych poziomach przestrzegania przepisanej dawki leku *(adherence)* z

określonym prawdopodobieństwem obecności działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ocenianych neuroleptyków. W modelu określono wpływ występowania działań niepożądanych, w tym m.in. późnej dyskinezy na dodatkowe koszty związane z leczeniem chorych oraz na jakość życia chorych. Przyjęto obniżkę użyteczności związaną z wystąpieniem późnej dyskinezy, wynoszącą 0,197, obliczoną na podstawie publikacji *Briggs 2008*, w której grupa chorych ze schizofrenią w postaci stabilnej cechowała się wynikiem użyteczności mierzonej metodą TTO wynoszącą 0,919, grupa chorych z EPS zaś uzyskała średni pomiar użyteczności wynoszący 0,722. Odejmując te dwie wartości uzyskano wynik obniżki jakości życia związanej z wystąpieniem objawów późnej dyskinezy (przy założeniu, że wystąpienie EPS i TD cechuje się jednakowym wpływem na jakość życia chorych).

Do badania opisanego w publikacji *Millier 2014* włączono grupę 1 208 chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią leczonych w kilku ośrodkach we Francji, Wielkiej Brytanii i Niemczech. Chorych poproszono w wypełnienie kwestionariusza EQ-5D (procedura ta miała miejsce co 6 miesięcy przez okres 2 lat). W celu oszacowania wpływu występowania działań niepożądanych związanych z długotrwałym przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych wykonano analizę regresji dla danych panelowych (tj. danych opisujących pewną zbiorowość w więcej niż jednym okresie czasu) z zastosowaniem modelu z efektami losowymi (ang. *random effects*, RE). W modelu RE jako zmienną zależną przyjęto wartość użyteczności EQ-5D, jako zmienne niezależne przyjęto występowanie działań niepożądanych związanych z długotrwałym przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych oraz inne czynniki predykcyjne, które mogły mieć wpływ na jakość życia chorych (model zasadniczo podobny do tego, opisanego w publikacji *Briggs 2008*). Model pozwalał na oszacowanie podwyżki (ang. *increment*) lub obniżki (ang. *decrement*) użyteczności dla każdego działania niepożądanego, w tym EPS. Wartość współczynnika dla zmiennej niezależnej EPS była ujemna i wyniosła -0,042, co oznacza negatywny wpływ na jakość życia obecności EPS u chorych ze schizofrenią.

17.5. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: dorośli chorzy na TD o nasileniu i historii choroby zgodnymi z *ChPL Dystardis®*;
- **interwencja**: TBZ;
- **komparatory**: brak aktywnego leczenia lub BSC,
- **metodyka**: analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory**: inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.5.2. Strategia wyszukiwania

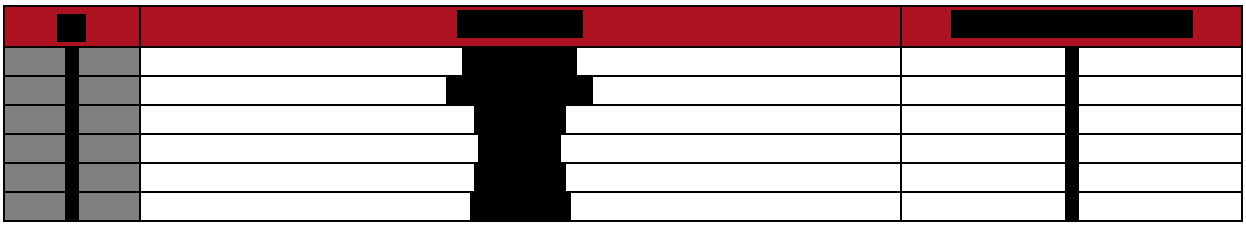
W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2017

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2017

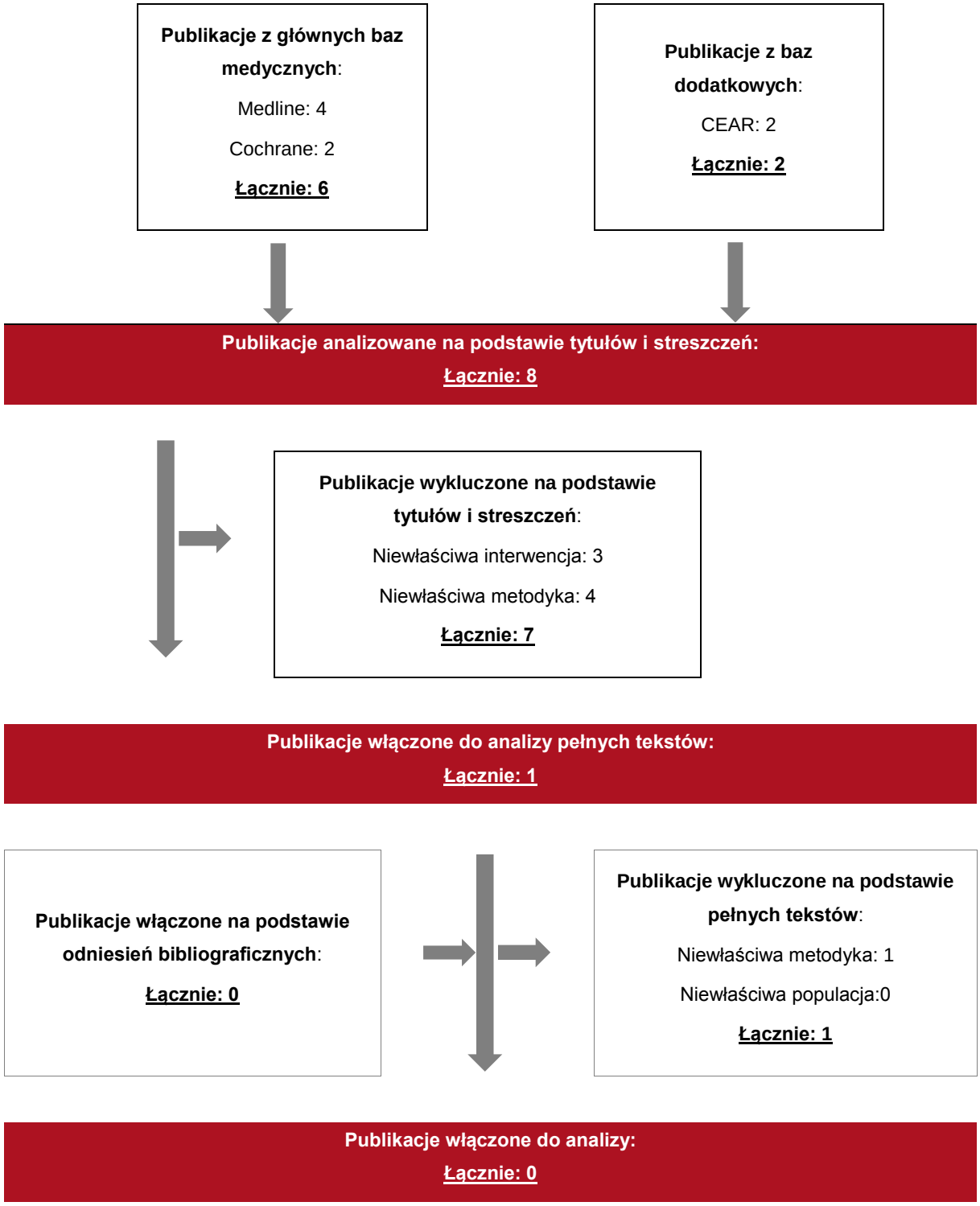
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

17.5.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.5.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [43], przedstawionym poniżej.

Rysunek 10.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.5.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 8 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie CEAR odnaleziono 2 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.5.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania tetrabenazyny w leczeniu TD u dorosłych.

17.6. Uzupełniający przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wnioskowana

W związku z nieodnalezieniem analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w szerszej populacji. Lek Dystardis® posiada rejestrację w dwóch wskazaniach, tj. w leczeniu TD oraz w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w pląsawicy Huntingtona.

W związku z powyższym wykonano uzupełniający przegląd systematyczny, w którym poszukiwano analiz ekonomicznych porównujących opłacalność stosowania tetrabenazyny z BSC w leczeniu objawowym pląsawicy Huntingtona. Należy jednak podkreślić, że ze względu na odmienny charakter obu wskazań rejestracyjnych tetrabenazy, wyniki tego

przeglądu nie będą w żaden sposób rzutować na opłacalność leku w analizowanym wskazaniu.

17.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: chorzy na pląsawicę Huntingtona;
- **interwencja**: TBZ;
- **komparatory**: Brak aktywnego leczenia lub BSC,
- **metodyka**: analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

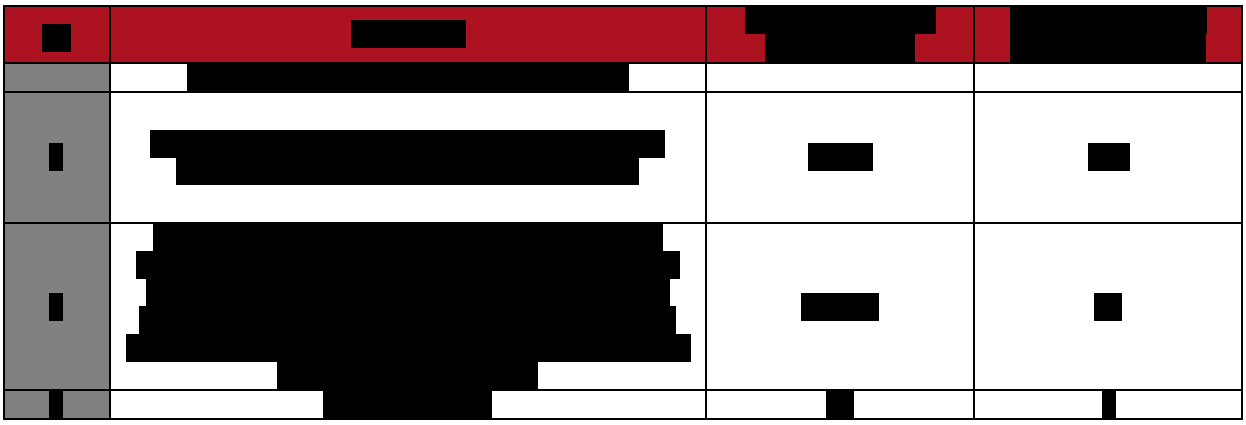
- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory**: inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.6.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Data ostatniego wyszukiwania: 21.05.2017

Dodatkowo w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) pod kątem odnalezienia publikacji dotyczących tetrabenazyny bez względu na wskazanie (patrz Tabela 43). Baza nie zawierała żadnych abstraktów, w których występowały słowa kluczowe (tetrabenazine, dystardis, tardiben, xenazina, tetmodis, revocon, artesyd, nitoman). W związku z tym odstąpiono od ponownego wyszukiwania w tej bazie.

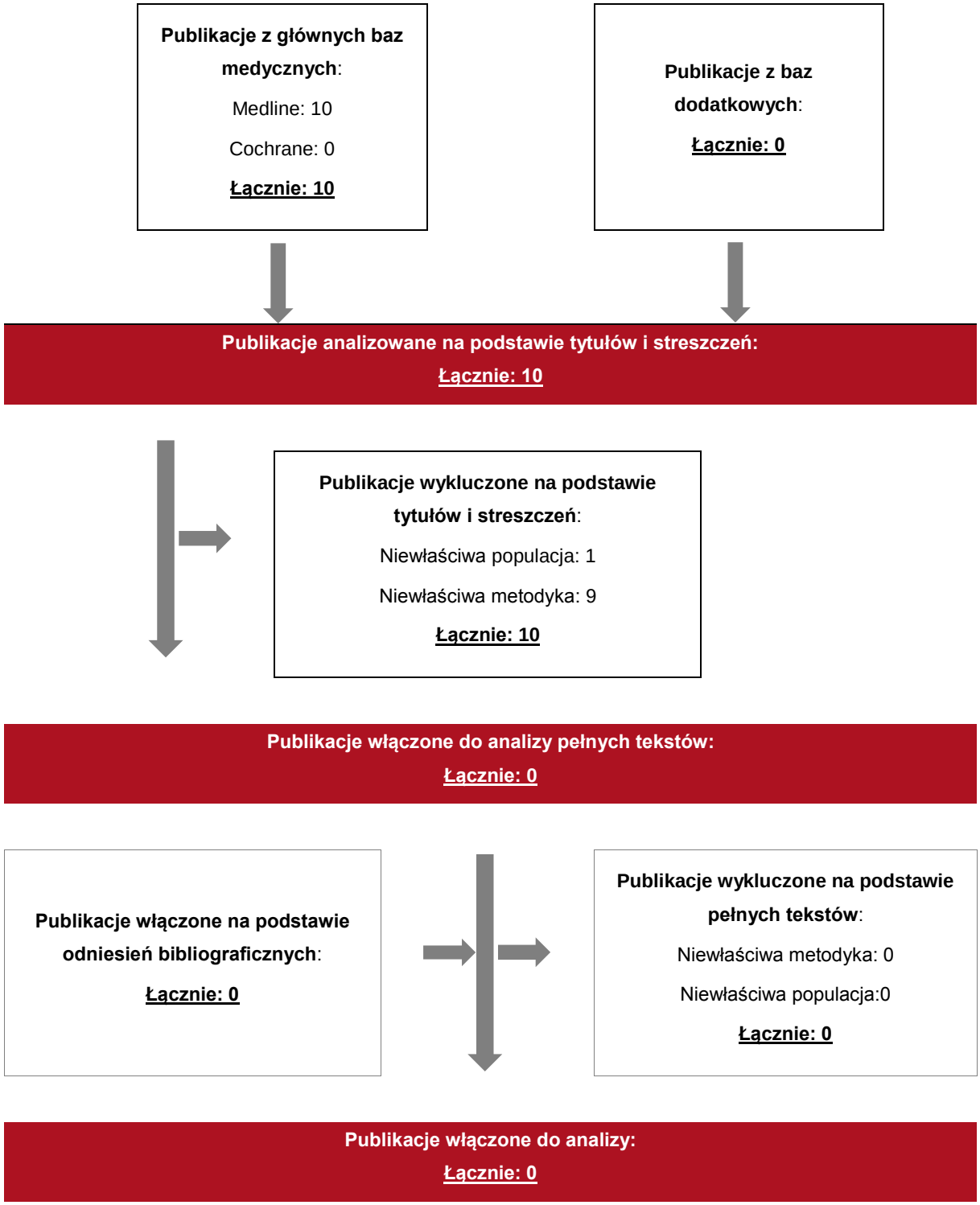
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

17.6.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.5.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [43], przedstawionym poniżej.

Rysunek 11.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 10 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 10 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania tetrabenazyny w leczeniu pląsawicy Huntingtona ani w leczeniu TD (patrz rozdział 17.5). W związku z tym nie odnaleziono analiz ekonomicznych w populacji wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

17.7. Uzasadnienie refundacji technologii wnioskowanej we odrębnej grupie limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek Dystardis® nie można zakwalifikować do żadnej obecnie istniejącej grupy limitowej na podstawie kryterium z art. 15 ust. 2 pkt 1, dotyczącego zgodności wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane. Lek Dystardis® jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu *leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub)* skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:

- choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź

- choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [41] stwierdzono, że nie istnieje obecnie, żadna grupa limitowa, do której można zakwalifikować leki objęte powyższym wskazaniem.

Podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie lek Dystardis®, 25 mg tabletki.

17.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 45.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.5.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego	TAK, rozdział 4410.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	NIE, rozdział 6
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	NIE, rozdział 6
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.3.2.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 7.6.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Opis stanów uwzględnionych w modelu....22

Tabela 2. Parametry demograficzne....23

Tabela 3. Efekty zdrowotne TBZ i BSC wyrażone w skali AIMS....27

Tabela 4. Inkrementalne efekty zdrowotne w analizie wrażliwości....29

Tabela 5. Częstość występowania działań niepożądanych....31

Tabela 6. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych....33

Tabela 7. Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia....34

Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne....36

Tabela 9. Charakterystyka cenowa leku Dystardis® (tetrabenazyna)....37

Tabela 10. Koszt tetrabenazyny (PLN)....38

Tabela 11. Dobowy koszt BSC oszacowany na podstawie udziałów z ankiety....38

Tabela 12. Dobowy koszt BSC oszacowany na podstawie udziałów z ankiety (PLN)....39

Tabela 13. Dobowy koszt BSC oszacowany na podstawie danych refundacyjnych (PLN)....40

Tabela 14. Koszt monitorowania....41

Tabela 15. Dobowy koszt leczenia depresji (PLN)....42

Tabela 16. Dobowy koszt leczenia parkinsonizmu (PLN)....42

Tabela 17. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu kwartalnym (tj. na cykl)....43

Tabela 18. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia....43

Tabela 19. Całkowite koszty i efekty zdrowotne TBZ i BSC....44

Tabela 20. Wyniki inkrementalne porównania TBZ vs BSC 45

Tabela 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną 47

Tabela 22. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych 49

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS 52

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS 54

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS 56

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TBZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji z RSS 58

Tabela 27. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości 61

Tabela 28. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości. 62

Tabela 29. Wyniki walidacji wewnętrznej 66

Tabela 30. Zakresy skali AIMS odpowiadające poszczególnym stanom dyskinezy 69

Tabela 31. Przeciętna stopa dyskontynuacji w modelu 71

Tabela 32. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie 77

Tabela 33. Jednostkowy koszt leków (PLN) 80

Tabela 34. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach 85

Tabela 35. Koszty świadczeń wycenionych na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ 85

Tabela 36. Wartości zmiennej zależnej 86

Tabela 37. Dane jednostkowe do modelu logitowego 87

Tabela 38. Oszacowania parametrów modelu 88

Tabela 39. Teoretyczne zakresy wyniku skali AIMS 88

Tabela 40. Ocena jakości predykcji modelu 89

Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 90

Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 97

Tabela 43. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 97

Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 101

Tabela 45. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 105

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej 21

Rysunek 2. Przeżycie całkowite chorych z TD oraz osób z populacji generalnej w tym samym wieku 27

Rysunek 3. Rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD 28

Rysunek 4. Rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD z obniżką AIMS o 27,5% 29

Rysunek 5. Rozkład chorych w poszczególnych stopniach nasilenia TD z obniżką AIMS o 45% 30

Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości 63

Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora 64

Rysunek 8. Ocena jakości życia w skali QLS w zależności od stopnia nasilenia objawów TD 70

Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 92

Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 99

Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 103

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Alvarado-Bolanos A., Cervantes-Arriaga A., Rodriguez-Violante M., et al., *Convergent validation of EQ-5D-5L in patients with Parkinson's disease*, Journal of the Neurological Studies 2015; 358, 53-57
3. Asher S., Aminoff M., *Tetrabenazine and movement disorders*, Neurology 1981, 31: 1051-1054
4. Bai Y., You S., Chen J., *Risperidone for pre-existing severe tardive dyskinesia, a 48-week prospective follow-up study,* International Clinical Psychopharmacology 2005, 20:79–85
5. Baza Demografia GUS, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/
6. Briggs A., Wild Di., Lees M., et al., *Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation*, Health and Quality of Life Outcomes 2008; 6-105
7. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J., i in., *Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs*, Neurology (NY). 1982, (32): 1335-1346
8. Chang C, Hayes R., Broadbent M.., et al., *All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study*, BMC Psychiatry 2010; 10:77
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis® http://www.leki-informacje.pl/content/dystardis
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lithium Carbonicum GSK® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_LithiumCarbonicumGSK_tabl.pdf
11. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx (data dostępu: 24.06.2017
12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
13. Dean C., Thuras P., *Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index*, The British Journal of Psychiatry 2009, 194(4), p. 360-364

14. [redacted] i in., Dystardis® (Tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych – *Analiza kliniczna*, MAHTA 2017
15. [redacted] i in., Dystardis® (Tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych – *Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
16. Fernandez H., Stewart A., Hauser R., et al., *Randomized Controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia, the ARM-TD study*, Neurology. 2017 May 23;88(21):2003-2010
17. Gardos G., Cole J., Haskell D., i in., *The natural history of tardive dyskinesia*, Journal of Clinical Psychopharmacy 1988, 8(4 Suppl): 31S-37S
18. Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/ (dostęp online 22.05.2017)
19. Guy W., *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)*, ECDEU Assesment for Psychopharmacology, 1976; 534-7
20. Hauser R, Stewart A. Marder S., *Kinect 3: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia,* American Journal of Psychiatry. 2017 May 1;174(5):476-484.
21. Informator o umowach NFZ: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ (data dostępu 12.04.2017)
22. Jankovic J., Beach J., *Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders*, Neyrology 1997; 48, 358-362
23. Jankovic J., *Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders with Tetrabenazine: A Double-blind Crossover study,* Ann Neurol 1982, 11: 41-47
24. Kane J., Schooler N., *Research Diagnoses for Tardive Dyskinesia*, Arch Gen Psychiatry 1982; Vol 39, 486-487
25. Kang U.J., Burke R.E., Fahn S., *Natural history and treatment of tardive dystonia*, Mov Disord. 1986; 1 (3): 193-208
26. Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., *Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine*, Am J Psychiatry 1973, 4: 479-483

27. Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., *Treatment of tadrive dyskinesia. I. Clinical efficacy of dopamine-depleting agent, tetrabenazine.* Archives of General Psychiatry 1972, 27 (1), 95-99.

28. Kenney C., Hunter C., Jankovic J., *Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders*, Movement Disorders 2007, 22(2), 193-197

29. Kertesz D., Swartz M., Tadger S., et al., *Tetrabenazine for Tardive Tremor in Elderly Adults: A Prospective Follow-up Study*, Clinical Neuropharmacology, 2015; Vol. 38, No. 1, 23-25

30. Kumra S., Oberstar J., Sikich L., i in., *Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophrenia*, Schizophrenia Bulletin 2008, 34 (1), pp. 60–71, 2008

31. Lachaine J., Beauchemin C., Mathurin K., et al., *Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar disorder in Canada*, BMC Psychiatry 2014; 14:16

32. Louza M., Bassit D., *Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine 5 years' followup,* J Clin Psychopharmacol 2005;25:180–182

33. Luo N., Low S., Lau P., et al., *Is EQ-5D a Valid Quality of Life Instrument in Patients With Parkinson's Disease? A Study in Singapore*, Annals Academy of Medicine 2009; 38, 521-528

34. Mehnert A., Nicholl D., Pudas H., et al., *Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden*, Journal of Medical Econimics 2012; Vol. 15, No. 5, 844-861

35. Miguel R. , Mendonça M. , Barbosa R., et al., *Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2017; Vol. 20, No. 2, 81-90

36. Millier A., Amri I., Boyer L., et al., *Utility decrements associated with side effects in schizophrenia*, Journal of Medical Economics 2014; Vol. 17, No. 12, 853-861

37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008

38. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN za okres styczeń 2016 – wrzesień 2017, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (data dostępu: 8.01.2018 r.)

39. Niedźwiedzka I., Tyczyński K., *Późne dyskinezy występowanie, diagnostyka i metody leczenia*, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2001, 1, 92-112.

40. O'Brien C., Jimenez R, Hauser R, et al. *NBI-98854, A Selective Monoamine Transport Inhibitor for the Treatment of Tardive Dyskinesia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*, Movement Disorders, Vol. 30, No. 12, 2015

41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018, http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/

42. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015;

43. Ondo W., Hanna P., Jankovic J., *Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol*, The American Journal of Psychiatry 1999, 156(8), 1279-1280

44. PRISMA Statement, http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf (data dostępu: 10.06.2017)

45. Rittmannsberger H., *Ten year outcome of tardive dyskinesia during continuous treatment with first generation antipsychotics,* Psychiatria Danubina, 2008; Vol. 20, No 4, pp 461–465

46. Rozporządzenie 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, http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625* (data dostępu: 2.05.2017 r.)

47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych

48. Ruy S., Yoo J., Kim J., *Tardive Dyskinesia and Tardive Dystonia With Second-Generation Antipsychotics in Non-Elderly Schizophrenic Patients Unexposed to First-Generation Antipsychotics,* Journal of Clinical Psychopharmacology 2015, Volume 35, Number 1, 13-21

49. Sacchetti E., Valsecchi P., *Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report*, International Clinical Psychopharmacology 2003, 18:357–359

50. Sapa J., *Wybrane choroby I zaburzenia polekowe – możliwości profilaktyki I leczenia. Część I.* Farmacja Polska 2009, 65 (10), 733-742

51. Stacy M., Cardoso F. , Jankovic J., *Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias*, Neurology 1993; 43, 937-941

52. Strona internetowa doz.pl: https://www.doz.pl/apteka/p6029-Pridinol_5_mg_tabletki_50_szt. (dostęp online 16.07.2017)

53. Strona internetowa: http://www.cqaimh.org/pdf/tool_aims.pdf (dostęp online 24.06.2017)

54. Szafrański T., *Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia treated with olanzapine – results from a 20-month, prospective, open study under naturalistic conditions,* Psychiatr. Pol., 2014; Vol. 20, No 6, 1155-1165

55. Szczepocka E., Magierski R., Sobów T., i in., *Zastosowanie tetrabenazyny w leczeniu późnych dyskinez polekowych – opis czterech przypadków*, Aktualn Neurol 2016; 16 (4), p. 194–200

56. Tarsy D., Baldessarini R., *Epidemiology of Tardive Dyskinesia: Is Risk Declining With Modern Antipsychotics?*, 2006; Vol. 21, No. 5, pp. 589-598

57. Torniainen M., Mittendorfer-Rutz E., Tanskanen A., i in., *Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia.*, Schizophrenia Bulletin 2015, 41(3), 656-663

58. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)

59. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

60. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

61. Waln O., Jankovic J., *An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment, Tremor and Other Hyperkinetic Movements 2013; 3, pp. 1-11*

62. World Health Organization, strona internetowa https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu 16.06.2017)

63. Zahiruddin O., Maruzairi H., Asrenee R., et al., *Severity of Tardive Dyskinesia and Negative Symptoms are Associated with Poor Quality of Life in Schizophrenia Patients*, International Madical Journal 2013; Vol. 20, No. 6, pp. 677-680

64. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

65. Zarządzenie Nr 70/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień