

Nutlis Clear[®] w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Nutricia Polska sp. z o.o.
(ul. Bobrowiecka 6; 00-728 Warszawa)

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	7
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	14
1.9 Ustalanie ceny progowej	14
2 Metodyka analizy	15
2.1 Metodyka analizy - model statyczny	15
2.1.1 Ogólna charakterystyka	15
2.1.2 Opis modelu	15
2.1.3 Parametry kliniczne	17
2.1.3.1 Ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc	17
2.1.4 Użyteczności	17
2.1.4.1 Użyteczności związane z dysfagią	18
2.1.4.2 Użyteczności związane z zachyłkowym zapaleniem płuc	20
2.1.5 Koszty	21
2.1.5.1 Koszt Nutilis Clear®	21
2.1.5.2 Koszt technologii opcjonalnych	22
2.1.5.3 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (zachyłkowe zapalenie płuc)	22
2.1.6 Zestawienie parametrów	23
2.1.7 Zakres analizy wrażliwości	24
2.1.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	24
2.1.7.1.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA (static model)]	24
2.1.7.1.2 Odmienne zużycie Nutilis Clear® [Nutilis consumption]	25
2.1.7.1.3 Odmienne koszty leczenia zachyłkowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]	25
2.1.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA (static model)]	26
2.1.8 Walidacja modelu	26
2.2 Metodyka analizy - model dynamiczny	26
2.2.1 Ogólna charakterystyka	26

2.2.2	Opis modelu	27
2.2.3	Parametry kliniczne	29
2.2.3.1	Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii w czasie	29
2.2.3.2	Ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc	32
2.2.3.2.1	Pacjenci po udarze mózgu i bez dysfagii	32
2.2.3.2.2	Pacjenci po udarze mózgu i z dysfagią, lecz bez aspiracji	34
2.2.3.2.3	Pacjenci po udarze mózgu i z dysfagią oraz obecną aspiracją	35
2.2.3.3	Ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze mózgu	36
2.2.3.4	Ryzyko względne zgonu pacjentów po udarze mózgu, u których wystąpiło zachyłkowe zapalenie płuc	38
2.2.3.5	Ryzyko nasilenia dysfagii	39
2.2.3.6	Monitorowanie	39
2.2.3.7	Podsumowanie parametrów modelu	40
2.2.4	Użyteczności	41
2.2.4.1	Udar mózgu	41
2.2.4.2	Użyteczności związane z dysfagią	42
2.2.4.3	Użyteczności związane z zachyłkowym zapaleniem płuc	42
2.2.4.4	Podsumowanie użyteczności	42
2.2.5	Koszty	43
2.2.6	Zestawienie parametrów	43
2.2.7	Zakres analizy wrażliwości	44
2.2.7.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	44
2.2.7.1.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA]	45
2.2.7.1.2	Wartość predykcyjna dodatnia testu GUSS [GUSS test PPV]	46
2.2.7.1.3	Analiza efektywności-kosztów [CEA]	46
2.2.7.1.4	Dożywotni horyzont analizy [Lifetime horizon]	47
2.2.7.1.5	Ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu na podstawie Jucha 2013 [Mortality Jucha]	48
2.2.7.1.6	Brak monitorowania [No monitoring]	48
2.2.7.1.7	Odmienne koszty leczenia zachyłkowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]	48
2.2.7.1.8	Odmienne zużycie Nutilis Clear® [Nutilis consumption]	48
2.2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA]	48
2.2.8	Walidacja modelu	49
3	Wyniki	50
3.1	Model statyczny, Nutilis Clear® vs. BSC	50
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	50
3.1.2	Analiza wrażliwości	51
3.1.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA (static model)]	51
3.1.2.2	Odmienne zużycie Nutilis Clear® [Nutilis consumption]	51
3.1.2.3	Odmienne koszty leczenia zachyłkowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]	52

3.1.2.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA (static model)]	53
3.2	Model dynamiczny, Nutilis Clear® vs. BSC	55
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej.....	55
3.2.2	Analiza wrażliwości.....	56
3.2.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA].....	56
3.2.2.2	Wartość predykcyjna dodatnia testu GUSS [GUSS test PPV]	57
3.2.2.3	Analiza efektywności-kosztów [CEA].....	57
3.2.2.4	Dożywotni horyzont analizy [Lifetime horizon]	58
3.2.2.5	Ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu na podstawie Jucha 2013 [Mortality Jucha]	59
3.2.2.6	Brak monitorowania [No monitoring]	60
3.2.2.7	Odmienne koszty leczenia zachyłstowego zapalenia płuc [Pneumonia costs].....	61
3.2.2.8	Odmienne zużycie Nutilis Clear® [Nutilis consumption].....	62
3.2.2.9	Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA]	63
4	Ograniczenia	65
5	Dyskusja	67
6	Wnioski końcowe	68
7	Aneks - prace włączone do analizy skuteczności klinicznej.....	69
8	Aneks - konsultacje ekspertów klinicznych.....	70
9	Aneks - skrócona charakterystyka badań wykorzystanych do oszacowania parametrów klinicznych.....	71
10	Aneks - przegląd użyteczności.....	74
10.1	Metodyka przeglądu.....	74
10.2	Wyniki przeglądu	77
10.3	Omówienie włączonych badań	81
10.3.1	Dennis 2005	81
10.3.2	Mangen 2017	82
10.3.3	Ramaekers 2011	82
10.3.4	Robinson 2011.....	83
10.3.5	Sturm 2004	83
10.3.6	Wildi 2004	84
11	Aneks - przegląd analiz ekonomicznych.....	85
11.1	Metodyka przeglądu.....	85
11.2	Wyniki przeglądu	87
12	Aneks - omówienie załączonych plików MS Excel	89
12.1	Plik Nutilis_CUA_BIA_2017.12.21.xlsm	89
	Spis rysunków	91
	Spis tabel.....	92

Bibliografia..... 95

Wykaz skrótów i akronimów

AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DD	dawka dobową
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
FEES	endoskopowa ocena zaburzeń połykania przy użyciu fiberoskopu (ang. <i>fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing</i>)
GUSS	test przesiewowy rozpoznawania dysfagii (ang. <i>Gugging Swallowing Screen</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
LP	liczba porządkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	lata życia ze skorygowaną jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
pkt	punkt
PLN	polski złoty
PPV	wartość predykcyjna dodatnia testu (ang. <i>positive predictive value</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>36-Item Short Form Survey</i>)
śsspm	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem produktu Nutilis Clear® jako środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego dostępnego w aptece na receptę u dorosłych pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Metoda

W analizie założono finansowanie Nutilis Clear® w nowej oddzielnej grupie limitowej, przy cenie zbytu netto netto ██████████, z odpłatnością ryczałtową.

Porównano koszty i konsekwencje terapii Nutilis Clear® oraz komparatora, który stanowiła najlepsza terapia wspomagająca (BSC). Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego.

Opracowanie przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów, z uwagi na wpływ dysfagii na jakość życia pacjentów oraz wykazaną w Analizie Klinicznej istotną statystycznie wyższą skuteczność modyfikacji pokarmów z użyciem produktów zawierających w składzie gumę ksantanową, takich jak Nutilis Clear® w porównaniu z brakiem modyfikacji pokarmów.

W ramach analizy skonstruowano dwa autorskie modele ekonomiczne (statyczny i dynamiczny) opisujące koszty generowane w horyzoncie analiz uwzględniając następujące zdarzenia kliniczne: aspiracja u pacjentów z dysfagią, zachtystowe zapalenie płuc, zgon. Celem modelu statycznego, było możliwie przejrzyste zaprezentowanie mechanizmów opisujących użyteczność i koszty terapii pacjentów z dysfagią po udarze mózgu. Model statyczny opierał się na założeniu, iż średni czas trwania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu wynosi 6-8 tygodni (Greenberger 2012). Model dynamiczny wymagał dodatkowych założeń i obejmował on odwzorowanie procesu przemijania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu na podstawie danych klinicznych (Smithard 1997, Barer 1989). Dzięki temu model dynamiczny w sposób bardziej pełny odpowiada rzeczywistej strukturze użyteczności i kosztów w terapii dysfagii. Model dynamiczny przeprowadzono dla horyzontu czasowego wynoszącego jeden rok. Przy parametryzacji modelu korzystano z dostępnych danych klinicznych, wybierając w pierwszej kolejności dane dla populacji polskiej. Przyjęte wartości parametrów (tj. czas trwania zachtystowego zapalenia płuc, jakość życia pacjentów z zachtystowym zapaleniem płuc i długość okresu czasu w jakim obserwuje się obniżoną jakość życia u tych pacjentów, ryzyko nasilenia objawów dysfagii w czasie, częstotliwość wizyt monitorujących, odsetek pacjentów diagnozowanych metodami instrumentalnymi) zostały również skonsultowane z ekspertami klinicznymi. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ.

Wyniki

W ramach porównania Nutilis Clear® z BSC otrzymano następujące wyniki.

Model statyczny:

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,052	0,022	0,029
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████	██████	██████
ICJR	n.d.	n.d.	██████
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████	██████	██████
ICJR	n.d.	n.d.	██████

n.d. - nie dotyczy

Model dynamiczny:

Kategoria	Nutilus Clear®	BSC	Nutilus Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,303	0,286	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	■	■	■
ICUR	n.d.	n.d.	■
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	■	■	■
ICUR	n.d.	n.d.	■

n.d. - nie dotyczy

W modelu statycznym w grupie pacjentów stosujących Nutilus Clear® otrzymano średni koszt leczenia z perspektywy płatnika publicznego równy ■ PLN. Pacjenci średnio uzyskują 0,052 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W grupie pacjentów z BSC średni koszt leczenia wynosi ■ PLN. Pacjenci średnio uzyskują 0,022 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR) dla Nutilus Clear® vs BSC (tj. mierzący koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu przy zastąpieniu BSC przez Nutilus Clear®) jest zatem równy ■ PLN/QALY.

W modelu dynamicznym w grupie pacjentów stosujących Nutilus Clear® otrzymano średni koszt leczenia z perspektywy płatnika publicznego równy ■ PLN. Pacjenci średnio uzyskują 0,303 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W grupie pacjentów z BSC średni koszt leczenia wynosi ■ PLN. Pacjenci średnio uzyskują 0,286 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR) dla Nutilus Clear® vs BSC (tj. mierzący koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu przy zastąpieniu BSC przez Nutilus Clear®) jest zatem równy ■ PLN/QALY.

Zbieżność wyników w obu modelach ekonomicznych wskazuje na wiarygodność oszacowań użyteczności kosztowej.

Analiza wrażliwości wskazała na stabilność uzyskanych wyników. We wszystkich analizowanych scenariuszach ICUR był wyraźnie niższy od obowiązującego w Polsce progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY. Również probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność modelu. Wykres krzywych akceptowalności wskazuje na niemal 100% prawdopodobieństwo, że Nutilus Clear® w porównaniu z BSC jest terapią kosztowo-żyteczną.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych analiz dowodzą, że objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutilus Clear® w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutilis Clear® finansowaniem, tj. zasadności wynikającej z uwzględnienia zarówno kosztu stosowania, jak i uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Rozważano finansowanie jedynego dostępnego na rynku opakowania Nutilis Clear®, tj. opakowania o pojemności 175 g u dorosłych pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

1.2 Komparatory

W Polsce w rozważanej grupie pacjentów nie jest refundowana żadna alternatywna technologia medyczna, dlatego komparatorem dla Nutilis Clear® jest najlepsza terapia wspomagająca.

Pacjenci z dysfagią, u których możliwe jest prowadzenie żywienia drogą doustną, objęci są wieloprofilową opieką medyczną opartą na rehabilitacji, ćwiczeniach, a także stosowaniu odpowiedniej pozycji oraz manewrów podczas połykania pokarmów. Elementem tej terapii może być również modyfikacja konsystencji pokarmów.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą dostępnych opcji terapeutycznych oraz założeniami poczynionymi w analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej w warunkach polskich nie istnieje bezpośredni komparator dla modyfikacji konsystencji pokarmu z użyciem Nutilis Clear®.

1.3 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z dysfagią po udarze mózgu, u których zidentyfikowano aspirację po podaniu wody (płynny) oraz brak aspiracji po podaniu płynu o zmienionej konsystencji (zwiększonej lepkości), tj. pacjenci z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Oceny występowania aspiracji u pacjentów można dokonać z użyciem metod instrumentalnych lub przesiewowych testów oceny zaburzeń połykania, w których stosuje się zarówno pokarmy o konsystencji płynnej, jak i pokarmy o modyfikowanej konsystencji (np. pokarm o konsystencji papki). Proponowanym testem przesiewowym, który może być stosowany w warunkach polskich, jest test GUSS (ang. *Gugging Swallowing Screen*). Test ten jest zalecany m.in. przez Niemieckie Towarzystwo Żywienia Klinicznego (ang. *German Society for Clinical Nutrition*) jako forma skriningu w kierunku dysfagii, którą należy prowadzić u wszystkich pacjentów po udarze mózgu (DGEM 2013). Skala GUSS jest również wymieniana w polskich wytycznych leczenia żywieniowego w neurologii (PTN 2017) jako przykład testu przesiewowego z wieloma konsystencjami pokarmów.

Test z zastosowaniem skali GUSS obejmuje badanie wieloma konsystencjami pokarmów i składa się z dwóch etapów. W pierwszej części oceniany jest stan aktywności pacjenta, umiejętność kałania i połykania śliny na polecenie oraz umiejętność odkształcania. W przypadku pozytywnego rezultatu możliwe jest przeprowadzenie drugiej części testu, polegającej na bezpośredniej ocenie połykania. Pacjentowi podaje się pokarmy o różnej konsystencji i oceniana jest poprawność ich połykania. W pierwszej kolejności podawany jest pokarm o konsystencji budyniu, który odznacza się potencjalnie najmniejszym ryzykiem wystąpienia aspiracji. W przypadku pozytywnej oceny poprawności połykania pacjentowi podawana jest woda a następnie pokarm stały (suchy chleb), każdorazowo oceniana jest poprawność połykania a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości test jest przerywany (Trapl 2007). Skala była niedawno walidowana w innym ośrodku badawczym niż badanie pierwotne, uzyskano wysoką powtarzalność wyników (Wamecke 2017).

Testy przesiewowe z wieloma konsystencjami pozwalają na identyfikację chorych którzy, mimo że aspirują płyny, bezpiecznie połykają pokarmy o konsystencji papkowatej. W przypadku testu GUSS są to pacjenci z wynikiem z zakresu 10-14 pkt; pacjenci ci stanowią populację odnoszącą najwyższe korzyści ze stosowania Nutilis Clear®. Tak więc test GUSS umożliwia obiektywne ograniczenie wielkości populacji i precyzyjne ustalenie zakresu refundacji (PTN 2017).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analiza kliniczna wykazała istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu z użyciem produktów zawierających w składzie gumę ksantanową, takich jak Nutilis Clear® w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu u dorosłych pacjentów z dysfagią obserwowano w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności połykania (AKL, Rozdz. Analiza skuteczności eksperymentalnej). Wnioskowanie oparto na wynikach RCT Leonard 2014 i dodatkowo na wynikach badań Rofes 2014, Vilardell 2016, Steele 2014 (non-RCT).

Dysfagia wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów (z dysfagią ogółem, bez względu na chorobę podłożę dysfagii) w porównaniu z populacją pacjentów, u których nie stwierdzono objawów dysfagii mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36. W sześciu z ośmiu ocenianych obszarów uzyskano istotną statystycznie różnicę w jakości życia, przy czym osoby z dysfagią oceniały swoją jakość życia niżej niż pacjenci bez dysfagii (Eslick 2008). Podobne zależności zaobserwowano również w populacji pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Jakość życia obniżyła się u 51,7% pacjentów, którzy doświadczyli dysfagii. Prawie 62% osób unikało spożywania pokarmów w obecności innych osób, a około 37% pacjentów odczuwało zawstyżenie w czasie spożywania posiłków (Garcia-Peris 2007).

Z uwagi na tę udowodnioną skuteczność zagęszczania płynów (napojów i pokarmów) oraz wpływ dysfagii na użyteczność zdecydowano o przeprowadzeniu analizy użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono analizę efektywności kosztów (CEA), dzięki czemu określono korzyści ze stosowania Nutilis Clear® wynikające jedynie z wpływu na redukcję ryzyka zgonu pacjentów.

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami (Rozporządzenie MZ 2012), analizę wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta). W związku z przewidywaną kwalifikacją preparatu Nutilis Clear® do odpłatności ryczałtowej, współpłacenie pacjenta jest niewielkie, więc wyniki analizy z obu perspektyw są zbliżone.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wersjach: z użyciem modelu statycznego oraz modelu dynamicznego.

Dysfagia w przebiegu udaru mózgu ma zazwyczaj charakter przemijający. Szacuje się, iż zaburzenia połykania u pacjentów po udarze utrzymują się średnio przez 6-8 tygodni (Greenberger 2012). Założenie to stanowi podstawę modelu statycznego, który przygotowano w celu możliwie przejrzystego zaprezentowania mechanizmów opisujących użyteczność i koszty terapii pacjentów z dysfagią po udarze mózgu. W modelu statycznym przyjęto ośmiotygodniowy horyzont analizy.

Model dynamiczny wymagał dodatkowych założeń. Analiza wyników badań Smithard 1997 oraz Barer 1989 wykazała, iż po upływie jednego tygodnia od udaru liczba pacjentów z dysfagią zmniejszyła się do 43%, tj. objawy dysfagii ustąpiły u 57% pacjentów. Po upływie 6 miesięcy zaburzenia połykania dotyczyły jedynie 5% pacjentów, u których pierwotnie diagnozowano dysfagię. W związku z tymi danymi założono, że niemal u wszystkich pacjentów po udarze mózgu objawy dysfagii ustępują w trakcie pierwszego roku od wystąpienia udaru. Model dynamiczny odzwierciedla zatem dynamikę przemijania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu, tym samym w sposób bardziej pełny odpowiada rzeczywistej strukturze użyteczności i kosztów w terapii dysfagii. Model dynamiczny przygotowano w horyzoncie jednego roku.

W obu modelach odstąpiono od dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, gdyż występują one w pierwszym roku analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmów do poziomu syropu w porównaniu z brakiem modyfikacji pokarmów w kontrolowanym badaniu z randomizacją - Leonard 2013:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - uniknięcie występowania aspiracji (w badaniu wideofluoroskopowym; VFS): OR=10, 95%CI: (1,42; 433,98), p=0,01172,
- drugorzędowy punkt końcowy:
 - zmiana wyniku w skali PAS (ang. *penetration-aspiration scale*; VFS): MD=-0,69, 95% CI: (-1,21; -0,17), p=0,0103.

Wyniki istotne statystycznie dla głównych punktów końcowych na korzyść modyfikacji konsystencji pokarmów uzyskano również w badaniach niższej jakości (Rofes, Vilardell, Steele):

- występowanie aspiracji (VFS): konsystencje syropu i budyniu,
- występowanie penetracji (VFS): konsystencje syropu i budyniu,
- występowanie penetracji lub aspiracji (VFS): konsystencje syropu i budyniu,
- zmiana wyniku w skali PAS (VFS): konsystencje syropu i budyniu,
- występowanie bezpiecznego połykania (ogółem; VFS): konsystencje syropu, kremu i budyniu,
- bezpieczne połykanie (ogółem; ocena kliniczna): konsystencje syropu i budyniu.

Dodatkowo należy odnotować, że aktualnie żaden z produktów do modyfikacji konsystencji pokarmów u pacjentów z dysfagią nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Z uzyskanych wyników badań oraz braku dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych wynika możliwość swobodnego kształtowania ceny i przeprowadzenia pełnej analizy ekonomicznej (analizy użyteczności kosztów lub efektywności kosztów).

Produkt Nutilis Clear® nie posiada ustalonej wartości DDD, zatem kwalifikację do odpowiedniej odpłatności przeprowadzono na podstawie średniego kosztu miesięcznej terapii, który obliczono uwzględniając możliwość zagęszczania produktów do różnych konsystencji (a przez to różne zużycie analizowanego produktu), zgodnie z następującym podejściem. W badaniach klinicznych włączonych do AKL oceniano efektywność modyfikacji konsystencji do konsystencji syropu, budyniu oraz kremu. W warunkach rzeczywistych optymalna konsystencja płynu dobierana jest przez lekarza indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. Zużycie produktu Nutilis Clear® zgodnie z zaleceniami producenta przy zagęszczeniu do konsystencji syropu, kremu i budyniu wynosi odpowiednio 3, 6 i 9 gramów produktu na kubek płynu (ok. 200 ml). Dzielne zapotrzebowanie na płyny pacjenta po udarze szacuje się na 8-10 kubków, zgodnie z zaleceniami dietetycznymi National Stroke Foundation, Australia (NSF 2013). W niniejszej analizie przyjęto, że pacjent średnio spożywa 9 kubków płynu dziennie, zatem dziennie zapotrzebowanie na Nutilis Clear® u pacjentów korzystających z pokarmów o konsystencji syropu, kremu i budyniu wyniosłoby odpowiednio 27, 54 i 81 gramów (por. Tab. 1). W celu oszacowania średniego miesięcznego kosztu terapii posłużono się danymi Garcia 2005, które przedstawiają udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią. Publikacja Garcia 2005 stanowi badanie kwestionariuszowe, prowadzone pośród 145 specjalistów patologii mowy z obszaru USA, w zakresie praktyki terapii dysfagii. Specjalistów poproszono o ustalenie odsetka pacjentów, którzy stosują poszczególne konsystencje płynów w żywieniu. Zgodnie z oszacowaniami konsystencja syropu, kremu oraz budyniu stosowana jest odpowiednio u 65, 31 i 5% pacjentów z dysfagią. Średnie dziennie zużycie Nutilis Clear® przyjęto zatem na poziomie 37,96 gramów (por. Tab. 1).

Tab. 1. Dzielne zużycie Nutilis Clear® w zależności od stosowanej konsystencji pokarmów.

Konsystencja, liczba kubków/dzień	Dzielne zużycie Nutilis Clear® [g]	Udział pacjentów stosujących daną konsystencję ¹
syrop, 9	27,00	65
krem, 9	54,00	31
budyń, 9	81,00	5
średnia ważona udziałem	37,96	-

Proponowana cena zbytu netto produktu Nutilis Clear® wynosi ██████ za opakowanie o masie 175 g, zatem cena detaliczna Nutilis Clear® wyniesie ██████.

Analizowana technologia ma być dostępna w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z art. 15 ust. 2 do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz śsspm, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Podstawową przesłanką ustawową, które wskazuje na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego produktu, jest brak innych technologii medycznych pozwalających na modyfikację konsystencji pokarmów, które mogą być stosowane u pacjentów z dysfagią.

Nutilis Clear® będzie stanowił jedyną opcję terapeutyczną w zakresie modyfikacji konsystencji pokarmów dla pacjentów z dysfagią. Dlatego będzie on również stanowił podstawę do wyznaczenia wysokości limitu finansowania (por. Tab. 2).

Przy założeniu, że średnie dziennie zużycie Nutilis Clear® odpowiada 37,96 gramom produktu (por. Tab. 1), produkt powinien zostać zakwalifikowany do odpłatności ryczałtowej z uwagi na fakt, że miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (por. Tab. 3).

Tab. 2. Ceny rozważanego preparatu.

LP	Kategoria	Nutilis Clear®
1	Cena zbytu netto (PLN)	██████
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████
3	Cena hurtowa brutto (PLN)	██████
4	Cena detaliczna (PLN)	██████
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████
6	Odpłatność (%)	ryczałt
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	3,20
8	Koszt NFZ (PLN)	██████
9	Liczba DD w opakowaniu	4,6101

¹ Z uwagi na zaokrąglenia poczynione w publikacji udział pacjentów stosujących daną konsystencję pokarmów sumuje się do 101%. Średnia została jednak policzona jako średnia ważona udziałem, tj. np. 65 / (65 + 31 + 5), co wpływa na proporcjonalne rozłożenie wartości zaokrąglenia.

LP	Kategoria	Nutilis Clear®
10	Koszt DD z perspektywy NFZ (PLN)	■
11	Koszt DD z perspektywy wspólnej (PLN)	■

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{VAT } (8\% * [1])$$

$$[3] = [2] + \text{marża } (5\% \text{ z } [2])$$

$$[4] = [3] + \text{marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej środka spożywczego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)}$$

[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] - wg wniosku

$$[7] = [4] - [5] + 3,20 \text{ PLN}$$

$$[8] = [4] - [7]$$

$$[10] = [8] / [9]$$

$$[11] = [4] / [9]$$

DD - dawka dobową

Tab. 3. Kwalifikacja Nutilis Clear® do poziomu odpłatności.

Dzienne zużycie [g]	Uzasadnienie dziennego zużycia	Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania [PLN]	5% minimalnego wynagrodzenia za pracę [PLN]	Poziom odpłatności
37,96	9 kubków płynu o modyfikowanej konsystencji (ważone średnim udziałem każdej z konsystencji w preskrypcji lekarskiej)	■	100,00 (2017 r.) 105,00 (2018 r.)	ryczałt

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Nie proponowano wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka dla przedmiotowej technologii medycznej.

1.9 Ustalanie ceny progowej

Cenę progową wyznaczono na podstawie wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Przy wyliczaniu ceny progowej utrzymano założenie odpłatności ryczałtowej, aby porównanie ceny wnioskowanej i ceny progowej było dokonywane w porównywalnych warunkach rynkowych.

2 Metodyka analizy

Analizę podstawową przeprowadzono w dwóch wariantach: z użyciem modelu statycznego (por. Rozdz. 2.1) oraz modelu dynamicznego (por. Rozdz. 2.2). W modelu statycznym oszacowania przygotowano w oparciu o średni okres trwania dysfagii u pacjentów po udarze. Celem modelu statycznego jest czytelna ocena kosztów i efektów analizy przy możliwie niewielkiej liczbie założeń i przy pomocy prostych mechanizmów.

W modelu dynamicznym koszty i efekty zdrowotne modelowano na podstawie naturalnego przebiegu dysfagii u pacjentów po udarze mózgu z uwzględnieniem ryzyka rozwinięcia zachyłstowego zapalenia płuc oraz zgonu. Analiza ta charakteryzuje się wyższą złożonością a tym samym lepszym odwzorowaniem rzeczywistego przebiegu dysfagii u pacjentów przy konieczności wykorzystania większej liczby parametrów, które wymagają oszacowania.

Uzyskanie zbieżnych wyników w obu typach analizy ekonomicznej wskazuje na wiarygodność oszacowań użyteczności kosztowej oraz efektywności kosztowej stosowania Nutilis Clear® u dorosłych pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

2.1 Metodyka analizy - model statyczny

2.1.1 Ogólna charakterystyka

Zaproponowany model ekonomiczny jest modelem kohortowym. Model zbudowano w oparciu o wnioski z APD i AKL. W modelu szacowano użyteczność kosztową terapii polegającej na modyfikacji konsystencji pokarmu z użyciem Nutilis Clear® w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu u dorosłych pacjentów z dysfagią po udarze mózgu i z rozpoznaniem aspiracji o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Podstawą modelu jest obserwacja, iż u pacjentów z aspiracją ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc jest wyższe niż u pozostałych pacjentów. Produkt Nutilis Clear® poprzez modyfikację konsystencji pokarmów poprawia skuteczność i bezpieczeństwo połykania oraz redukuje występowanie aspiracji u części pacjentów, tj. tych którzy w trakcie oceny stanu z użyciem skali GUSS uzyskali wynik z zakresu 10-14 pkt.

Model zaimplementowano w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel.

2.1.2 Opis modelu

Założono, że u pacjentów po udarze mózgu rozpoznanie zostanie postawione z zastosowaniem testu przesiewowego GUSS. Uzyskanie u pacjenta wyniku w skali GUSS z zakresu 10-14 pkt pozwala na wyselekcjonowanie grupy chorych, u których dieta oparta o zagęszczenie pokarmu z użyciem Nutilis Clear® wykazuje skuteczność (populacja zgodna z wnioskowaną), tj. dzięki zastosowaniu Nutilis Clear® u pacjentów nie występuje aspiracja, mimo iż była ona u nich obecna po podaniu pokarmu o niemodyfikowanej konsystencji.

W analizie założono, że stosowanie Nutilis Clear® nie wpływa na długość trwania dysfagii, a obniża ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc poprzez uniknięcie występowania

nia aspiracji. Zachłystowe zapalenie płuc stanowi poważne powikłanie dysfagii, wpływa na pogorszenie stanu pacjenta oraz jego rokowanie.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie ośmiu tygodni, który odpowiada średniej długości czasu trwania dysfagii u pacjentów po udarze (Greenberger 2012). Przyjęto, że czas ten jest wystarczająco długi, aby odzwierciedlić przebieg choroby.

W analizie założono, że czas trwania zachłystowego zapalenia płuc wynosi dwa tygodnie i obejmuje czas trwania antybiotykoterapii (10-12) dni a także okres po zakończeniu antybiotykoterapii, w którym nadal obserwuje się obniżoną użyteczność stanu zdrowia pacjentów. Długość tego okresu konsultowano z ekspertami klinicznymi (por. Rozdz. 8). Eksperti kliniczni wskazali na dłuższy okres prowadzenia antybiotykoterapii u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc z uwagi na częściej zdarzającą się dużą niewydolność oddechową w tej grupie pacjentów, a także fakt, iż zachłystowe zapalenie płuc częściej jest wywołane przez wielooporne szczepy bakteryjne co może wpływać na konieczność zmiany antybiotyku w trakcie leczenia. Ponadto zachłystowe zapalenie płuc może wpływać na dalsze rokowanie pacjenta co do przebiegu choroby. Eksperti wskazali, że zachłystowe zapalenie płuc na drodze m.in. humoralnych czynników zapalnych może wpływać na rozszerzenie obszaru udaru mózgu. Zatem koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc naliczono jednokrotnie (nie zależą od czasu trwania choroby) a obniżoną jakość życia uwzględniano w okresie dwóch tygodni. Z uwagi na potencjalnie dłuższy czas trwania skutków zachłystowego zapalenia płuc, przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym.

W analizie szacowano wpływ stanu klinicznego (dysfagia z aspiracją/bez aspiracji) i ewentualnych powikłań (zachłystowe zapalenie płuc) na użyteczność (U) oraz koszty (K) przy uwzględnieniu czasu trwania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu. Struktura oszacowań modelu statycznego odpowiada następującym zależnościom. Przyjęto, że jeden rok = 52 tygodnie.

1. Ramię interwencji:

a. koszty:

$$K_{\text{interwencja}} = K_{\text{Nutilus Clear}}(8 \text{ tyg.}) + [K_{\text{zapalenie płuc}} \cdot p(\text{zapalenie płuc}|\text{brak aspiracji})] \quad (1)$$

b. efekty zdrowotne:

$$QALY_{\text{interwencja}} = [U_{\text{brak aspiracji}} \cdot 8/52] - [\Delta U_{\text{zapalenie płuc}} \cdot 2/52 \cdot p(\text{zapalenie płuc}|\text{brak aspiracji})] \quad (2)$$

2. Ramię komparatora:

a. koszty:

$$K_{\text{komparator}} = [K_{\text{zapalenie płuc}} \cdot p(\text{zapalenie płuc}|\text{aspiracja})] \quad (3)$$

b. efekty zdrowotne:

$$QALY_{\text{komparator}} = [U_{\text{aspiracja}} \cdot 8/52] - [\Delta U_{\text{zapalenie płuc}} \cdot 2/52 \cdot p(\text{zapalenie płuc}|\text{aspiracja})] \quad (4)$$

Tak przygotowana analiza ekonomiczna pozwala na przejrzyste zobrazowanie podstawowych mechanizmów wpływających na przebieg dysfagii, a także oszacowanie efektów

i kosztów zastosowania Nutilis Clear® u pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz aspiracją.

W analizie odstąpiono od szacowania ryzyka zgonu w obu grupach wynikającego z różnego ryzyka wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracją lub bez niej. (podejście konserwatywne).

2.1.3 Parametry kliniczne

2.1.3.1 Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc

Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc oszacowano na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego DePippo 1994. Średni czas obserwacji pacjentów w badaniu był zbliżony z horyzontem analizy ekonomicznej i wyniósł ok. 9 tygodni. W badaniu objęto skринingiem w kierunku dysfagii 139 pacjentów po udarze mózgu. Charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8). Rozpoznanie zachyłstowego zapalenia płuc stawiane było na podstawie obrazu zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej lub w przypadku jego braku, na podstawie występowania jednocześnie co najmniej trzech objawów spośród niżej wymienionych:

- podwyższona temperatura ciała,
- rzężenia w klatce piersiowej,
- spadek saturacji krwi,
- obecność leukocytów w płwocinie,
- obecność patogenów w układzie oddechowym.

Ryzyko rozwinięcia zachyłstowego zapalenia płuc w grupie pacjentów z dysfagią wyniosło 12,20%², a w grupie pacjentów bez dysfagii 1,75% (RR = 6,95; OR = 7,78; p = 0,02478 test dokładny Fishera-Boschloo), testowano z użyciem testu dokładnego Fishera dla tabel kontyngencji 2x2). Dane źródłowe przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (por. Tab. 4).

Tab. 4. Występowanie zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze na podstawie badania DePippo 1994.

Parametr	n	N	Ryzyko
pacjenci z objawami dysfagii (komparator)	10	82	12,20%
pacjenci bez objawów dysfagii (interwencja)	1	57	1,75%

2.1.4 Użyteczności

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu ekonomicznym, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury. Szczegółowy opis metodyki i wyników przeglądu a także omówienie włączonych badań przedstawiono w aneksie (por. rozdz. 7).

² W analizie pominięto jednego pacjenta, którego status w zakresie diagnozy zachyłstowego zapalenia płuc był niejasny.

Zgodnie z wynikami odnalezionych badań klinicznych zastosowanie modyfikacji konsystencji płynów, poprzez zagęszczenie ich produktem na bazie gumy ksantanowej pozytywnie wpływało nie tylko na poprawę wyników w zakresie głównych punktów końcowych dotyczących aspiracji, penetracji oraz bezpieczeństwa połykania, ale również na obniżenie odsetka pacjentów, u których obserwowano objawy dysfagii, takie jak kaszel, zmiany głosu, zleganie pokarmu w jamie ustnej czy gardle. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, iż jakość życia pacjenta, który odpowiedział na terapię z użyciem preparatu do zagęszczania pokarmu na bazie gumy ksantanowej jest porównywalna z jakością życia pacjenta, u którego nie wystąpiła dysfagia.

2.1.4.1 Użyteczności związane z dysfagią

Użyteczność stanu zdrowia obejmującego pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz obecną aspiracją oszacowano na podstawie wyników badania randomizowanego z grupą kontrolną Dennis 2005, w którym oceniano skuteczność wczesnego rozpoczęcia żywienia dojelitowego w porównaniu z możliwe opóźnionym rozpoczęciem takiego żywienia.

Do badania włączano pacjentów po udarze mózgu (pierwszym lub kolejnym) przebyłym w ciągu ostatnich 7 dni, w przypadku których lekarze nie byli pewni jaka forma żywienia będzie optymalna dla pacjenta. Zatem do badania włączono pacjentów o charakterystyce zbliżonej do tych opisanych w modelu stanem „pacjenci po udarze z dysfagią oraz obecną aspiracją”.

Do badania Dennis 2005 włączono 859 pacjentów po udarze mózgu, u których dodatkowo zdiagnozowano dysfagię. U 430 pacjentów zastosowano zalecenie unikania żywienia dojelitowego, u kolejnych 429 pacjentów zastosowano wczesne żywienie przez sondę. Jakość życia pacjentów oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EuroQoL (nie sprecyzowano dokładnie, lecz z uwagi na czas wydania publikacja, tj. 2005 rok, prawdopodobnie zastosowano kwestionariusz EQ-5D-3L). W badaniu przedstawiono m.in. wyniki dla chorych, którzy przeżyli okres obserwacji. Ponieważ w niniejszej analizie uwzględniani są wyłącznie pacjenci żywieni doustnie, założono, iż dane zebrane dla grupy pacjentów, u których unikano żywienia dojelitowego, są najbardziej reprezentatywne.

Szacowana użyteczność stanu obejmującego pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz obecną aspiracją wyniosła 0,15.

Uniknięcie aspiracji u pacjenta wiąże się z poprawą jakości życia, a tym samym ze zwiększeniem użyteczności tego stanu zdrowia. Sytuacja ta może wynikać z faktu, iż pacjenci nie doświadczający aspiracji charakteryzują się wyższym bezpieczeństwem połykania, tj. rzadziej zachłystują się pokarmem, rzadziej kaszlą i rzadziej występują u nich zmiany jakości głosu (Rofes 2014, Vilardell 2016). Ponadto stosowanie Nutilis Clear® korzystnie wpływa na skuteczność połykania np. w zakresie szczelności ust (Rofes 2014, Vilardell 2016). Wszystkie te elementy korzystnie oddziałują na poczucie bezpieczeństwa pacjenta, mogą wpływać na zmniejszenie lęku związanego z jedzeniem, lęku związanego z jedzeniem w obecności innych osób, czy też niwelowanie uczucia głodu u pacjenta.

Zatem w przypadku pacjentów po udarze z dysfagią, lecz bez aspiracji, tj. w przypadku pacjentów, u których dzięki zastosowaniu Nutilis Clear® możliwe jest ograniczenie występowania aspiracji, spodziewano się wyższej jakości życia pacjentów oraz wyższej użyteczności stanu zdrowia.

W drodze przeglądu literatury odnaleziono wyniki pracy Robinson 2011, w której oceniano jakość życia pacjentów po udarze oraz z dysfagią w podziale na pacjentów aspirujących i bez aspiracji. W analizie przy ocenie jakości życia pacjentów korzystano z kwestionariusza SWAL-QoL, dedykowanego do oceny jakości życia pacjentów z dysfagią ustno-gardłową (ang. *oropharyngeal dysphagia*). Przy pomocy kwestionariusza SWAL-QoL oceniane są następujące obszary jakości życia pacjentów: obciążenie dysfagią, czas trwania jedzenia, potrzeba jedzenia, częstotliwość objawów, wybór posiłków, komunikacja, zdrowie psychiczne, zmęczenie i senność.

Do analizy wyników Robinson 2011 włączano dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z rozpoznaniem dysfagii. W badaniu przedstawiono wyniki oddzielnie dla pacjentów z aspiracją oraz bez aspiracji. Szczegółowe wyniki analizy Robinson 2011 przedstawiono w poniższej formie tabelarycznej (Tab. 5).

Tab. 5. Jakość życia pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz z lub bez aspiracji (Robinson 2011).

Obszar/wynik	Brak aspiracji (średnia)	Aspiracja (średnia)
Obciążenie dysfagią	58,4	53,3
Wybór jedzenia	72,8	82,2
Czas trwania jedzenia	45,5	72,1
Potrzeba jedzenia	62,2	72,9
Lęk przed jedzeniem	84,2	81,4
Senność	92,8	60,5
Zmęczenie	60,5	58,3
Komunikacja	64,7	47,0
Zdrowie psychiczne	76,7	72,5
Częstotliwość objawów	79,4	72,9
Suma	697,2	673,1

Zatem wyniki analizy Robinson 2011 potwierdzają fakt, iż usunięcie aspiracji u pacjentów z dysfagią po udarze mózgu wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów.

Niestety pomimo powszechności stosowania kwestionariusza SWAL-QoL do oceny jakości życia pacjentów z dysfagią do tej pory nie przygotowano dla niego narzędzi mapujących wyniki na użyteczności stanów zdrowia. Niemożliwe było zatem włączenie niniejszej publikacji do oszacowań użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym.

W związku z brakiem badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia obejmującego dysfagię bez aspiracji u pacjentów po udarze mózgu wykorzystano dane dla populacji pacjentów z nowotworem głowy lub szyi oraz dysfagią. W ramach przeszukiwania literatury odnaleziono dwie publikacje (Ramaekers 2011, Wildi 2004) oceniające użyteczność w podziale na stopień zaawansowania dysfagii. Do badania Ramaekers 2011 włączano pacjentów z nowotworem głowy lub szyi, u których stosowano radioterapię. Do badania Wildi 2004 włączano pacjentów z nowotworem przełyku.

Natężenie dysfagii we włączonych badaniach oceniano zgodnie z klasyfikacją punktową, w której: 0 - oznacza brak dysfagii/aspiracji; 1 - dysfagię przy spożyciu pokarmów stałych; 2

- dysfagię przy spożyciu pokarmów półstałych (papkowatych); 3 - dysfagię przy spożyciu płynów; 4 - dysfagię/aspirację śliny. Zastosowanie Nutilis Clear® wiąże się z usunięciem aspiracji przy spożyciu płynów, zatem inkrementalny wzrost użyteczności stanu zdrowia szacowano jako różnicę między użytecznościami da stanów opisanych dysfagią o natężeniu 3 (przy spożyciu płynów) oraz dysfagią/aspiracją o natężeniu 0 (brak aspiracji).

W badaniach włączonych do analizy korzystano z następujących narzędzi do oceny użyteczności: EQ-5D (Ramaekers 2011, Wildi 2004), TTO (Wildi 2004), VAS (Wildi 2004). We wszystkich przypadkach uzyskano wzrost użyteczności stanu zdrowia u pacjentów, u których nie obserwowano dysfagii/aspiracji. Analiza wyników wykazała średnio wyższą jakość życia pacjentów z nowotworem głowy, szyi lub przetyku w porównaniu z pacjentami po udarze mózgu. W związku z tym zdecydowano o posłużeniu się w niniejszej analizie wartościami inkrementalnymi użyteczności stanu zdrowia, tj. wartością użyteczności stanu zdrowia zyskaną dzięki usunięciu u pacjenta aspiracji.

Podsumowanie danych źródłowych oraz prowadzonych oszacowań przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tab. 6).

Tab. 6. Wartość inkrementalna wzrostu użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z dysfagią bez aspiracji w porównaniu ze stanem zdrowia obejmującym dysfagię z aspiracją.

D badania	n (stopień nasilenia dysfagii = 0)	n (stopień nasilenia dysfagii = 3)	Wartość użyteczności (stopień nasilenia dysfagii =0)	Wartość użyteczności (stopień nasilenia dysfagii =3)	Wartość inkrementalna użyteczności
Ramaekers 2011	15	16	0,846	0,758	0,088
Wildi 2004	15	7	0,65	0,56	0,09
Wildi 2004	15	7	0,82	0,6	0,22
Wildi 2004	15	7	0,86	0,51	0,35
Średnia			0,74	0,58	0,187

n - liczba pacjentów

Zatem wartość użyteczności stanu zdrowia obejmującego pacjentów po udarze mózgu z dysfagią, lecz bez aspiracji, oszacowano na poziomie 0,337 (tj. jako sumę użyteczności stanu obejmującego pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz aspiracją, która wyniosła 0,15 powiększoną o inkrementalną wartość użyteczności związaną z uniknięciem aspiracji, którą oszacowano na poziomie 0,187, razem $0,15 + 0,187 = 0,337$).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości posłużono się zakresem 95%CI: (0,288; 0,388).

2.1.4.2 Użyteczności związane z zachłystowym zapaleniem płuc

W ramach przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia nie zidentyfikowano badań oceniających jakość życia u pacjentów po udarze mózgu, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc. Z tego powodu oszacowanie dekrementu użyteczności związanej z wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów oparto na wynikach dla populacji maksymalnie zbliżonej z ocenianą, tj. wynikach dla populacji pacjentów po 65 r.ż., u

których wystąpiło pozaszpitalne zapalenie płuc. Posłużono się wynikami randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (Mangen 2017), w którym oceniano skuteczność 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom w populacji osób starszych.

Jakość życia pacjentów oceniano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L. Do analizy włączono 562 pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc oraz 1145 pacjentów, u których nie wystąpiło zapalenie płuc.

W skali jednego roku szacowany spadek użyteczności spowodowany wystąpieniem zapalenia płuc wyniósł 0,13, $p < 0.001$. W ramach analizy wrażliwości testowano maksymalną i minimalną wartość dekrementu oszacowaną w badaniu Mangen 2017, które wyniosły odpowiednio 0,15 i 0,10.

Eksperti klinicznie (por. Rozdz. 8) wskazywali na potencjalnie większy spadek użyteczności stanu zdrowia obejmującego zachłystowe zapalenie płuc w porównaniu z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Uwzględnienie użyteczności stanu zdrowia na poziomie obserwowanym dla pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc stanowi zatem założenie konserwatywne i wiąże się z ograniczeniem szacowanej efektywności kosztowej terapii.

Tab. 7. Podsumowanie użyteczności stanów zdrowia (w ujęciu rocznym).

Parametr	Wartość	Źródło
brak aspiracji (brak objawów dysfagii)	0,337	Ramaekers 2011, Wildi 2004
aspiracja (objawy dysfagii)	0,15	Dennis 2005
zachłystowe zapalenie płuc (spadek użyteczności)	0,13	Mangen 2017

2.1.5 Koszty

W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

- koszty terapii dysfagii obejmujące koszty produktu Nutilis Clear®;
- koszty leczenia zapalenia płuc.

Koszty monitorowania leczenia oraz kwalifikacji do leczenia są porównywalne w ramieniu interwencji oraz komparatora, więc pominięto je w analizie, gdyż nie różnicują analizowanej interwencji i komparatora.

2.1.5.1 Koszt Nutilis Clear®

Proponowana cena zbytu netto produktu Nutilis Clear® wynosi ██████ za opakowanie zawierające 175g proszku. Przy założeniu, że produkt Nutilis Clear® dostępny będzie z odpłatnością ryczałtową koszt jednego opakowania z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych wynosi ██████ a koszt z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta) wynosi ██████.

Przy założeniu, że średnie dzienne zużycie Nutilis Clear® wynosi 37,96 grama (por. Tab. 1), zawartość opakowania produktu (175 g) pokrywa w przybliżeniu 4,6 dnia stosowania produktu (~4,6 DD).

Na potrzeby analizy ekonomicznej wyznaczono tygodniowy koszt stosowania Nutilis Clear® u statystycznego pacjenta, które przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (por. Tab. 8).

W ramach analizy wrażliwości testowano odmienne zużycie Nutilis Clear® (por. Rozdz. 2.1.7.1.2).

Należy zauważyć, że zapotrzebowanie pacjenta na Nutilis Clear® maleje wraz z poprawą jego stanu i w sytuacji rzeczywistej będzie malało z biegiem czasu. Przyjęcie stałego w czasie zużycia Nutilis Clear® jest zatem założeniem konserwatywnym.

Tab. 8. Tygodniowe koszty Nutilis Clear®.

Perspektywa	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Liczba opakowań/ tydzień	Koszt terapii/ ty- dzień [PLN]
perspektywa podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ)	■	1,52	■
perspektywa wspólna płatników (NFZ + pacjent)	■	1,52	■

2.1.5.2 Koszt technologii opcjonalnych

Zgodnie z wcześniejszymi założeniami komparator dla Nutilis Clear® stanowi BSC, które może być stosowane jest w obu ramionach analizy, zatem nie rozpatrywano kosztów leczenia technologiami opcjonalnymi.

2.1.5.3 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (zachłystowe zapalenie płuc)

Najważniejsze powikłanie dysfagii stanowi zachłystowe zapalenie płuc. Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc jest podwyższone, jeśli u pacjenta występuje aspiracja.

Zapalenie płuc jest jednym z najważniejszych powikłań i niezależnym czynnikiem ryzyka złego rokowania u chorych z udarem mózgu. Bakteryjne zapalenie płuc jest przyczyną 15-25% zgonów chorych z udarem (Wiszniewska 2012). Zachłystowe zapalenie płuc u pacjentów po udarze mózgu zazwyczaj ma przebieg ciężki (Olsen 2003).

Z uwagi na powyższe, w niniejszej analizie przyjęto, że wystąpienie zachłystowego zapalenia płuc będzie miało przebieg ciężki i rozliczane będzie jako zapalenie płuc z powikłaniami. Dodatkowo w analizie wrażliwości rozpatrywano wpływ wartości kosztów leczenia zachłystowego zapalenia płuc przy zastosowaniu wyceny dla zapalenia płuc bez powikłań (por. Tab. 9). Przy wycenie punktu wg NFZ, wykorzystano średnią uciętą wyceny z poszczególnych oddziałów wojewódzkich NFZ.

Tab. 9. Koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc (NFZ 71/2016/DSOZ).

Nazwa świadczenia wg NFZ	Kod świadczenia wg NFZ	Wartość punktowa wg NFZ	Cena punktu [PLN] wg NFZ	Koszt świadczenia [PLN]
Zapalenie płuc z powikłaniami	5.51.01.0004047	37	52	1 924
Zapalenie płuc bez powikłań	5.51.01.0004048	25	52	1 300

Tab. 10. Wycena punktu wg NFZ na podstawie jednostki medycznej z najwyższym kontraktem.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. Dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o.	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	52,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego Pum	52,00
Średnia ucięta		52,00

2.1.6 Zestawienie parametrów

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono parametry przyjęte w modelu statycznym analizy ekonomicznej (por. Tab. 11).

Tab. 11. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej - model statyczny.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Analiza wrażliwości	Źródło danych
Dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa			
Ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów bez aspiracji	1,75%	tak	DePippo 1994
Ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracją	12,20%	tak	DePippo 1994
Dotyczące użyteczności			
Użyteczność stanu zdrowia, w którym u pacjenta obserwuje się aspirację	0,15	tak	Ramaekers 2011, Wildi 2004
Użyteczność stanu zdrowia, w którym u pacjenta nie obserwuje się aspiracji	0,337	nie	Dennis 2005
Spadek użyteczności wywołany wystąpieniem zachyłkowego zapalenia płuc	0,13	tak	Mangen 2017
Dotyczące kosztów			
Tygodniowy koszt Nutilis Clear® - perspektywa NFZ [PLN]	██████	Tak, analiza poszerzona na podstawie opisu skali GUSS: ██████ (por. Rozdz. 2.1.7.1.2)	dane wnioskodawcy, ustawa
Tygodniowy koszt Nutilis Clear® - perspektywa wspólna płatników (NFZ+ pacjent) [PLN]	██████	Tak, analiza poszerzona na podstawie opisu skali GUSS: ██████ (por. Rozdz. 2.1.7.1.2)	dane wnioskodawcy, ustawa
Tygodniowe koszty komparatora (z każdej perspektywy) [PLN]	0	nie	n.d.
Koszty leczenia zachyłkowego zapalenia płuc [PLN]	1924	Tak, odmienna klasyfikacja leczenia, 1300	Obwieszczenie prezesa NFZ

2.1.7 Zakres analizy wrażliwości

2.1.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

2.1.7.1.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA (static model)]

Przy budowie i parametryzacji modelu zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością (ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oraz użyteczności stanów zdrowia). Dla niepewnych parametrów określono zakresy wartości, w ramach których oczekiwane jest uwzględnienie prawdziwej wartości parametru. Dla kluczowych parametrów

modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych. Wyniki analizy przedstawiono w postaci wykresu tomado, na którym można w łatwy sposób określić które czynniki miały największy wpływ na wartość oczekiwaną.

Tab. 12. Zestawienie parametrów wykończonych w scenariuszowej analizie wrażliwości - model statyczny.

Parametr	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów bez aspiracji	min: 6,08%; max: 20,05%	DePippo 1994, oszacowanie własne 95%CI na podstawie rozkładu beta
Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracją	min: 0,05%; max: 6,37%	DePippo 1994, oszacowanie własne 95%CI na podstawie rozkładu beta
Użyteczność stanu zdrowia, w którym u pacjenta obserwuje się aspirację	min: 0,288; max: 0,388	Ramaekers 2011, Wildi 2004; oszacowanie własne 95%CI na podstawie rozkładu beta
Spadek użyteczności wywołany wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc	min: 0,11; max: 0,16	Mangen 2017; oszacowanie własne 95%CI na podstawie rozkładu beta

2.1.7.1.2 Odmienne zużycie Nutilis Clear® [Nutilis consumption]

W scenariuszu założono odmienne zużycie Nutilis Clear® przez pacjentów. Zgodnie z opisem wyniku na skali GUSS, wynik z zakresu 10-14 pkt odpowiada dysfagii o średnim nasileniu z umiarkowanym ryzykiem dysfagii, jednocześnie zgodnie z ulotką Nutilis Clear® w dysfagii o średnim nasileniu zaleca się podawanie pokarmów zagęszczonych do konsystencji kremu, co odpowiada zużyciu na poziomie 54 g produktu dziennie, tj. 2,16 opakowania tygodniowo (por. Tab. 13).

Tab. 13. Tygodniowe koszty Nutilis Clear®.

Perspektywa	Cena detaliczna/opakowanie [PLN]	Liczba opakowań/tydzień	Koszt terapii/tydzień [PLN]
perspektywa podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ)	■	2,16	■
perspektywa wspólna płatników (NFZ + pacjent)	■	2,16	■

2.1.7.1.3 Odmienne koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]

W scenariuszu założono, że leczenie zachłystowego zapalenia płuc będzie finansowane w ramach leczenia zapalenia płuc o przebiegu innym niż ciężki i będzie się wiązało z niższą wyceną świadczenia. Koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc w tym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto zatem na poziomie 1300 PLN (por. rozdz. 2.1.5.3).

2.1.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA (static model)]

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. O ile było to możliwe obliczono przedziały ufności dla ICER/ICUR (o ile rozkład w znaczącej części znajdował się w 1. ćwiartce wykresu). Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR). Ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc w każdej z grup oraz użyteczności stanów zdrowia randomizowano przy użyciu rozkładu beta w celu ograniczenia wyników do wartości dodatnich.

2.1.8 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego (por. Rozdz. 11) nie odnaleziono innych modeli dotyczących badanego zjawiska, z tego powodu nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

2.2 Metodyka analizy - model dynamiczny

2.2.1 Ogólna charakterystyka

Zaproponowany dynamiczny model ekonomiczny jest modelem kohortowym, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami. Model zbudowano w oparciu o wnioski z APD i AKL. W modelu szacowano użyteczność kosztową terapii polegającej na modyfikacji konsystencji pokarmu z użyciem Nutilis Clear® w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu u pacjentów z dysfagią po udarze mózgu i z rozpoznaniem aspiracji o nasileniu wyrażonym wartościami z przedziału 10-14 pkt w skali GUSS.

Przeprowadzono parametryzację modelu na podstawie dostępnych danych literaturowych oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi (por. Rozdz. 8). Wszędzie, gdzie było to możliwe, starano się uwzględnić lokalne, polskie dane zużycia zasobów i kosztów.

W celu odwzorowania dynamiki przemijania dysfagii u pacjentów zastosowano parametryzację przemijania dysfagii zależną od czasu jaki upłynął od wystąpienia u pacjenta udaru mózgu.

Model zaimplementowano w programie MS Excel.

2.2.2 Opis modelu

Stosowanie diety o modyfikowanej konsystencji nie wpływa na czas trwania dysfagii u pacjenta. Modelowanie oparto zatem na naturalnym przebiegu dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze. Korzyścią ze stosowania Nutilis Clear® jest obniżenie ryzyka wystąpienia u pacjenta aspiracji, poprzez stosowanie konsystencji pokarmów, przy których możliwe jest uzyskanie bezpiecznego połykania. Pacjenci, u których nie występuje aspiracja, charakteryzują się niższym ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Dysfagia u pacjentów po udarze mózgu zazwyczaj ma charakter przemijający, a średni czas jej trwania wynosi ok. 6-8 tygodni (Greenberger 2012). W modelu przyjęto roczny horyzont czasowy jako okres wystarczająco długi do odwzorowania przebiegu dysfagii u pacjentów po udarze mózgu. W związku z różnicami w wartościach ryzyka zgonu między grupą interwencji i grupą kontroli również, w późniejszym okresie, tj. po upływie jednego roku, odnotowane są dalsze niewielkie korzyści ze stosowania Nutilis Clear®, jednakże spodziewany efekt inkrementalny jest niewielki i został pominięty w analizie podstawowej, co jest konserwatywnym założeniem.

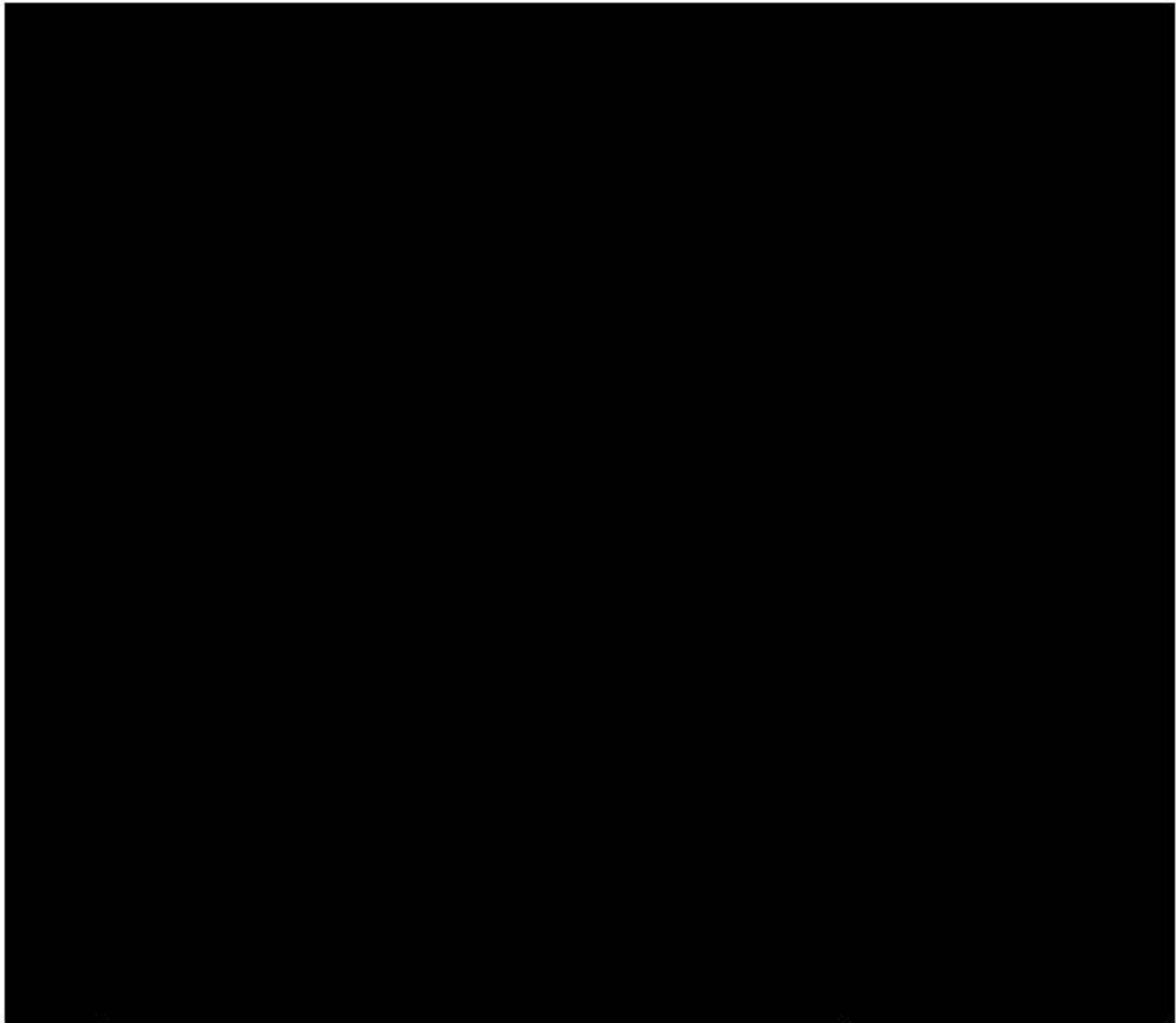
Długość cyklu w modelu wynosi jeden tydzień i pozwala na odzwierciedlenie zarówno dynamiki przemijania dysfagii, jak i czasu trwania terapii obejmującej leczenie zachłystowego zapalenia płuc (główne powikłanie występowania aspiracji).

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne:

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

Szczegółowy schemat modelu ekonomicznego przedstawiono poniżej w formie graficznej (por. Rys. 1).

Rys. 1. Schemat modelu ekonomicznego - model dynamiczny.



Znakami graficznymi oznaczono wartości parametrów modelu zgodnie z oznaczeniami w arkuszu kalkulacyjnym. # oznaczono wartości prawdopodobieństwa sumujące się do 100%.



2.2.3 Parametry kliniczne

2.2.3.1 Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii w czasie

Zgodnie z założeniami analizy, iż stosowanie diety o modyfikowanej konsystencji nie wpływa na czas trwania dysfagii u pacjenta a jedynie na uniknięcie występowania u pacjentów aspiracji, w modelu podjęto próbę odwzorowania naturalnego przebiegu dysfagii u pacjentów po udarze mózgu. W tym celu poszukiwano badań klinicznych o możliwie długim okresie obserwacji i takich w których przebieg dysfagii raportowano w kolejnych przedziałach czasowych. Odnaleziono dwie publikacje spełniające te założenia (Barer 1989, Smithard 1997). W badaniach Barer 1989 oraz Smithard 1997 raportowano u ilu pacjentów występują zaburzenia połykania w dniu wystąpienia udaru mózgu oraz w 7, 28 i 180 dni po udarze. Charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8). Do analizy włączono łącznie dane dla 142 pacjentów.

Podsumowanie danych źródłowych przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tab. 14).

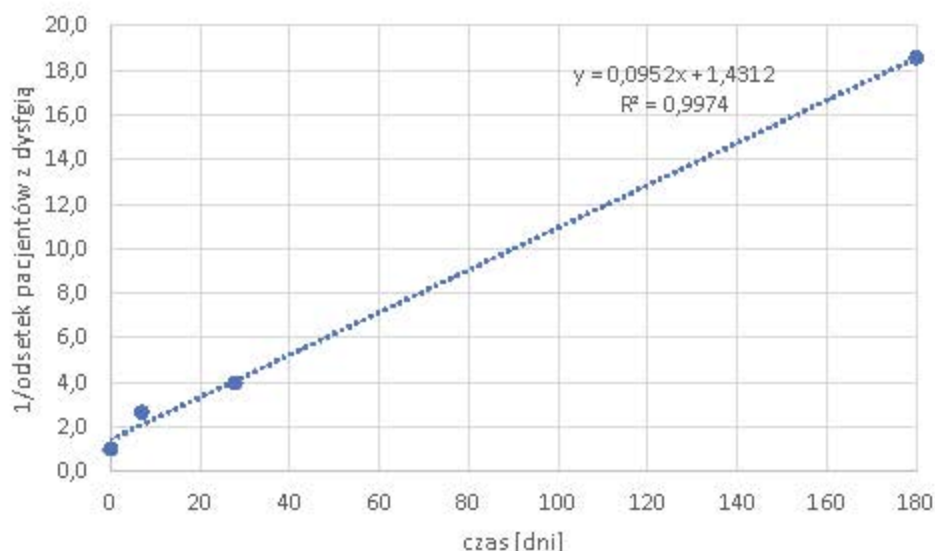
Tab. 14. Liczba pacjentów po udarze mózgu z rozpoznaniem dysfagii w czasie, wg Barer 1989, Smithard 1997.

Dzień	Barer 1989	Smithard 1997	Suma
0.	81	61	142
7.	25	28	53
28.	20	18	38

Dzień	Barer 1989	Smithard 1997	Suma
180.	4	2	6

Na podstawie danych źródłowych wyznaczono odsetek pacjentów, u których obserwuje się zaburzenia połykania w kolejnych przedziałach czasowych. Analiza danych wykazała, iż zależność jest najbliższa liniowej, jeśli dane przekształcimy do odwrotności. W związku z tym zbudowano model i przeprowadzono interpolację wyników metodą regresji liniowej. Uzyskano wysoki współczynnik korelacji danych, $R^2 > 0,99$ (por. Rys. 2).

Rys. 2. Przebieg naturalny dysfagii, interpolacja metodą regresji liniowej.

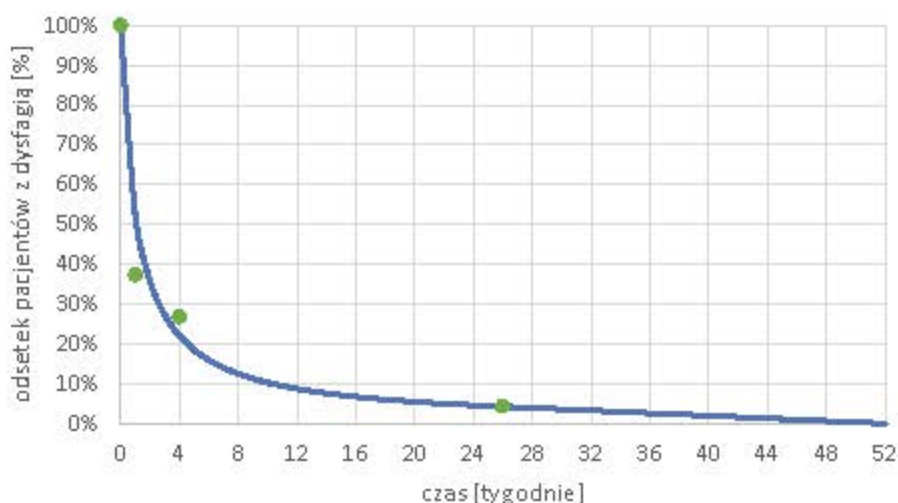


Na podstawie przebiegu funkcji regresji liniowej wyznaczono odsetek pacjentów z rozpoznaniem dysfagii w okresie do 26. tygodnia (tj. do 180. dnia) od udaru mózgu.

Dysfagia u pacjentów po udarze mózgu ma charakter przemijający, a liczba pacjentów z dysfagią systematycznie spada w czasie i dąży do zera (Greenberger 2012). Zatem, w kolejnych tygodniach, tj. od 27. do 52. tygodnia odsetek pacjentów z rozpoznaniem dysfagii modelowano przy zastosowaniu funkcji liniowej, dążącej do zera w 52. tygodniu obserwacji.

Wyniki oszacowań naturalnego przebiegu dysfagii przedstawiono poniżej w formie wykresu (por. Rys. 3). Linią ciągłą (kolor niebieski) oznaczono wyniki modelowania naturalnego przebiegu dysfagii w czasie. Punktami (kolor zielony) oznaczono dane eksperymentalne na podstawie badań Barer 1989 oraz Smithard 1997.

Rys. 3. Charakterystyka występowania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu w czasie.



Na podstawie powyższych oszacowań wyznaczono prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii u pacjentów po udarze mózgu. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 15).

Tab. 15. Naturalny przebieg dysfagii u pacjentów po udarze mózgu oraz tygodniowe prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii w czasie.

Czas od (tygodnie)	Odsetek pacjentów z objawami dysfagii	Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii	Czas od (tygodnie)	Odsetek pacjentów z objawami dysfagii	Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii
0.	100,0%	47,9%	27.	4,0%	4,1%
1.	52,1%	31,3%	28.	3,8%	4,3%
2.	35,8%	23,9%	29.	3,7%	4,5%
3.	27,2%	19,3%	30.	3,5%	4,7%
4.	22,0%	16,1%	31.	3,4%	4,9%
5.	18,4%	13,9%	32.	3,2%	5,1%
6.	15,9%	12,2%	33.	3,0%	5,4%
7.	13,9%	10,9%	34.	2,9%	5,7%
8.	12,4%	9,8%	35.	2,7%	6,1%
9.	11,2%	8,9%	36.	2,5%	6,5%
10.	10,2%	8,2%	37.	2,4%	6,9%
11.	9,4%	7,6%	38.	2,2%	7,4%
12.	8,7%	7,0%	39.	2,0%	8,0%
13.	8,0%	6,6%	40.	1,9%	8,7%
14.	7,5%	6,2%	41.	1,7%	9,6%
15.	7,1%	5,8%	42.	1,5%	10,6%
16.	6,6%	5,5%	43.	1,4%	11,9%

Czas od (tygodnie)	Odsetek pacjentów z objawami dysfagii	Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii	Czas od (tygodnie)	Odsetek pacjentów z objawami dysfagii	Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii
17.	6,3%	5,2%	44.	1,2%	13,5%
18.	5,9%	5,0%	45.	1,1%	15,6%
19.	5,7%	4,7%	46.	0,9%	18,4%
20.	5,4%	4,5%	47.	0,7%	22,6%
21.	5,1%	4,3%	48.	0,6%	29,2%
22.	4,9%	4,1%	49.	0,4%	41,2%
23.	4,7%	4,0%	50.	0,2%	70,0%
24.	4,5%	3,8%	51.	0,1%	100,0%
25.	4,4%	4,1%	52.	0,0%	-
26.	4,2%	3,9%	-	-	-

2.2.3.2 Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc

Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc oszacowano najpierw dla populacji pacjentów po udarze mózgu, lecz bez dysfagii. Z uwagi na ograniczony dostęp danych źródłowych przy obliczaniu ryzyka wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią (bez aspiracji oraz z aspiracją) wykorzystano dodatkowo współczynniki ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR, Pikus 2003).

Czas trwania zachyłstowego zapalenia płuc ustalono na 14 dni (dwa cykle), co odpowiada średniemu czasowi trwania terapii wg ekspertów klinicznych (10-12dni; por. Rozdz. 8), a także uwzględnia dalsze obniżenie użyteczności stanu zdrowia pacjenta związane z wystąpieniem zachyłstowego zapalenia płuc. Eksperti kliniczni wskazali na dłuższy okres prowadzenia antybiotykoterapii u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc z uwagi na częściej zdarzającą się dużą niewydolność oddechową w tej grupie pacjentów, a także fakt, iż zachyłstowe zapalenie płuc częściej jest wywołane przez wielooporne szczepy bakteryjne, co może wpływać na konieczność zmiany antybiotyku w trakcie leczenia. Ponadto zachyłstowe zapalenie płuc może wpływać na dalsze rokowanie pacjenta co do przebiegu choroby. Eksperti kliniczni wskazali, iż istnieją sugestie, że zachyłstowe zapalenie płuc na drodze m.in. humoralnych czynników zapalnych może wpływać na rozszerzenie obszaru udaru mózgu.

W modelu założenie realizowano poprzez wprowadzenie stanu tunelowego (APII) obejmującego pacjentów z zachyłstowym zapaleniem płuc w drugim tygodniu leczenia. Koszty leczenia zachyłstowego zapalenia płuc naliczono tylko w pierwszym cyklu (nie zależą od czasu trwania choroby) a zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc oraz obniżoną jakość życia uwzględniano w obu cyklach. Z uwagi na potencjalnie dłuższy czas trwania skutków zachyłstowego zapalenia płuc, przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym.

2.2.3.2.1 Pacjenci po udarze mózgu i bez dysfagii

Oszacowanie ryzyka wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii przeprowadzono na podstawie wyników sześciu badań pierwotnych opisujących naturalny przebieg choroby pacjentów po udarze mózgu, u których kliniczna ocena stanu pacjenta

nie wykazała wystąpienia dysfagii. Włączano badania o okresie obserwacji wynoszącym przynajmniej jeden miesiąc. Średnia wieku pacjentów w momencie wystąpienia udaru mózgu w Polsce wynosi około 70 lat (Szczeklik 2016). W związku z tym z analizy wyników wykluczono również badania, do których włączono najstarszych pacjentów, tj. te, w których średnia wieku pacjentów wynosiła 79 lat lub więcej. Charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8).

Tab. 16. Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwierdzono dysfagii, w odnalezionych publikacjach źródłowych.

D badania	średni wiek pacjentów [lata]	czas obserwacji [miesiące]	n	N	n/N [%]
DePippo 1994	71	2,25	1	57	1,8%
Falsetti 2009	79	0,5	8	62	12,9%
Gordon 1987	70	0,25	4	50	8,0%
Gotllieb 1996	74	0,5	9	130	6,9%
Mann 1999	71	6	2	46	4,3%
Reynolds 1998	66	1	3	33	9,1%
Sala 1998	73	6	2	119	1,7%
Smithard 1996	79	0,25	9	57	15,8%
Teasell 2002	55	2	0	9	0,0%

Na podstawie wartości źródłowych (skumulowanego ryzyka wystąpienia zdarzenia, CR, ang. *cumulative risk*) dla każdego z włączonych badań oszacowano tygodniowy współczynnik zapadalności (IR, ang. *incidence rate*), korzystając ze wzoru:

$$IR = \frac{-\ln(1-CR)}{T \text{ [tyg.]}}, \quad (5)$$

gdzie T oznacza okres obserwacji w badaniu, wyrażony w tygodniach. Założono, że współczynnik zapadalności jest stały w czasie. Następnie obliczono średnią IR ważoną liczebnością populacji włączonych do poszczególnych badań. W kolejnym kroku szacowano ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc (newCR) w nowym przedziale czasowym (newT) odpowiadającym długości trwania cyklu w modelu ekonomicznym, tj. w ciągu jednego tygodnia, na podstawie wzoru:

$$\text{newCR} = 1 - \exp(-IR \cdot \text{newT}). \quad (6)$$

Oszacowane tygodniowe ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwierdzono dysfagii, wyniosło ok. 0,4036%.

Wyniki obliczeń zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (por. Tab. 17).

**Tab. 17. Oszacowanie tygodniowego współczynnika zapadalności na zachły-
stowe zapalenie płuc u pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwier-
dzono dysfagii, w horyzoncie jednego tygodnia.**

ID badania	IR
Sala 1998	0,0007
Mann 1999	0,0019
DePippo 1994	0,0020
Reynolds 1998	0,0238
Teasell 2002	0,0000
Średnia ważona IR	0,0040

**Tab. 18. Oszacowanie ryzyka wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u
pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwierdzono dysfagii, w hory-
zoncie jednego tygodnia.**

Parametr	Wartość [%]
Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc w horyzoncie 1 tygodnia	0,4036
Przedział ufności, 95%CI [%]	0,00; 2,56

W analizie wrażliwości, wykorzystano zakres parametru na podstawie wartości skrajnych przedziału ufności. W związku z faktem, iż dolna granica przedziału ufności obejmuje licz-
by ujemne, przyjęto ją na poziomie 0%, co odpowiada sytuacji, w której pacjenci po uda-
rze, u których nie zdiagnozowano dysfagii, nie zapadają na zachłystowe zapalenie płuc.

2.2.3.2 Pacjenci po udarze mózgu i z dysfagią, lecz bez aspiracji

Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią po udarze mózgu,
lecz bez aspiracji, oszacowano na podstawie ryzyka wystąpienia zachłystowego zapalenia
płuc u pacjentów po udarze mózgu oraz bez dysfagii, które korygowano współczynnikiem
ryzyka względnego wystąpienia tego powikłania. Oszacowanie przeprowadzono na podsta-
wie wyników badania Pikus 2003, z uwagi na najbardziej zbliżoną charakterystykę popula-
cji pacjentów w badaniu do wnioskowane populacji. Charakterystykę badania przedstawi-
no w Aneksie (por. Rozdz. 8).

Do analizy wyników w badaniu włączono 381 pacjentów z zaburzeniami połykania, z któ-
rych pojedynczą najliczniejszą grupę stanowili pacjenci po udarze mózgu. Czas obserwacji
w badaniu wyniósł sześć miesięcy. Rozpoznanie dysfagii oparte było na wynikach badania
wideofluoroskopowego. Rozpoznanie zapalenia płuc prowadzone było w oparciu o analizę
obrazu badania radiologicznego klatki piersiowej oraz przy spełnieniu co najmniej dwóch
objawów klinicznych spośród poniższych: podwyższona temperatura ciała, powyżej 37,8 °C
(100 °F); poziom białych krwinek w morfologii, powyżej 10 × 10³ / μl; obecność bakterii w
plwocinie; duszność; ból w klatce piersiowej lub kaszel.

Zachłystowe zapalenie płuc odnotowano u pięciu pacjentów spośród 143, u których nie
zidentyfikowano zaburzeń połykania (3,5%). Wśród pacjentów, u których stwierdzono dys-
fagię, zachłystowe zapalenie płuc wystąpiło u dwóch spośród 49 pacjentów, u których nie

odnotowano aspiracji ani penetracji oraz u 13 spośród 106 pacjentów z dysfagią, u których nie odnotowano aspiracji, lecz odnotowano penetrację (łącznie 15/155 = 9,7%).

Występowanie dysfagii przy braku aspiracji wiązało się zatem ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc w porównaniu z brakiem dysfagii (9,7% vs. 3,5%). Ryzyko względne wyniosło 2,77 (95%CI: 1,03-7,42).

Tab. 19. Ryzyko względne wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią, lecz bez aspiracji.

	n	N	n/N [%]	RR [p.p.]	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
Brak dysfagii	5	143	3,5	-	-	-
Dysfagia bez aspiracji	15	155	9,7	2,77	1,03	7,42

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano górny i dolny zakres parametru na postawie zakresu wyznaczonego przedziałem ufności.

2.2.3.2.3 Pacjenci po udarze mózgu i z dysfagią oraz obecną aspiracją

Ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią oraz z aspiracją oszacowano na podstawie ryzyka wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze oraz bez dysfagii, które korygowano współczynnikiem ryzyka względnego wystąpienia tego powikłania. Oszacowanie, podobnie jak w poprzednim rozdziale, przeprowadzono na podstawie wyników badania Pikus 2003. Charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8).

Zachyłkowe zapalenie płuc odnotowano u pięciu pacjentów spośród 143, u których nie zidentyfikowano zaburzeń połykania (3,5%). Wśród pacjentów, u których stwierdzono dysfagię, zachyłkowe zapalenie płuc wystąpiło u 13 spośród 48 pacjentów z dysfagią oraz aspiracją oraz u 11 spośród 35 pacjentów z dysfagią oraz cichą aspiracją (ang. *silent aspiration*; łącznie 24/83 = 28,9%).

Występowanie dysfagii wraz z aspiracją wiązało się zatem ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc wśród w porównaniu z brakiem dysfagii (28,9% vs. 3,5%). Współczynnik ryzyka względnego wyniósł, RR = 8,27 (95%CI: 3,28-20,85).

Tab. 20. Ryzyko względne wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią i z aspiracją.

	n	N	n/N [%]	RR [p.p.]	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
Brak dysfagii	5	143	3,5	-	-	-
Dysfagia bez aspiracji	24	83	28,9	8,27	3,28	20,85

Warto podkreślić, iż różnica w wartości ryzyka względnego przyjętego w modelu statycznym a tym przyjętym w modelu dynamicznym jest intuicyjna. W modelu statycznym, w którym modelowanie prowadzono w horyzoncie ośmiu tygodni korzystano z danych klinicznych badania DePippo 1994, w którym okres obserwacji był możliwie zbieżny z horyzontem analizy (9 tygodni). Pacjenci z dysfagią oraz aspiracją doświadczają wyższego ryzyka wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc w porównaniu z pacjentami z dysfagią, lecz bez aspiracji. Dysfagia u większości pacjentów ustępuje w krótkim okresie czasu od udaru

mózgu. Zatem w kohorcie pacjentów z dysfagią większość powikłań odnotowuje się w początkowym okresie od udaru mózgu, inaczej niż w grupie pacjentów bez dysfagii, w której zapalenia płuc mogą występować bardziej równomiernie w czasie i tym samym wpływać na obniżenie współczynnika ryzyka względnego między ramionami wraz z wydłużeniem okresu obserwacji.

2.2.3.3 Ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze mózgu

Ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze mózgu szacowano na podstawie wyników badania WHO MONICA 2003, w którym raportowano ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu w Polsce w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Ponadto w modelu uwzględniono, że najwyższe ryzyko zgonu obserwuje się w pierwszych 30 dniach od wystąpienia udaru mózgu. Wartość tego ryzyka przyjęto za wyniki analizy Ryglewicz 1997. Zatem skumulowane ryzyko zgonu w ciągu pierwszego miesiąca od udaru, przyjęto na poziomie 29% (Ryglewicz 1997), a następnie obliczono wartość tego ryzyka w przedziale tygodniowym, który odpowiada długości cyklu przyjętego w modelu, zgodnie z metodyką przedstawioną we wcześniejszych rozdziałach (Rozdz. 2.2.3.2.1). Tygodniowe ryzyko zgonu w pierwszym miesiącu od udaru wyniosło zatem 8,21%.

Zgodnie z wynikami badania WHO-MONICA roczne ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze wynosi 42%. Skumulowane ryzyko zgonu w miesiącach od 2. do 12. od udaru oszacowano uwzględniając ryzyko zgonu w 1. miesiącu od udaru i wyniosło ono 18,3% $((42-29) / (100-29))$; tak aby skumulowane roczne ryzyko zgonu wyniosło 42%). Oszacowane tygodniowe ryzyko zgonu w kolejnych miesiącach od udaru wyniosło zatem 0,46% (zgodnie z metodyką przedstawioną we wcześniejszych rozdziałach, rozdz. 2.2.3.2.1). Charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8).

Tab. 21. Tygodniowe ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze mózgu.

Prze dział czasowy	Ryzyko [%]	Źródło
w 1. miesiącu od udaru	8,21	WHO MONICA 2003
w kolejnych miesiącach	0,46	Ryglewicz 1997

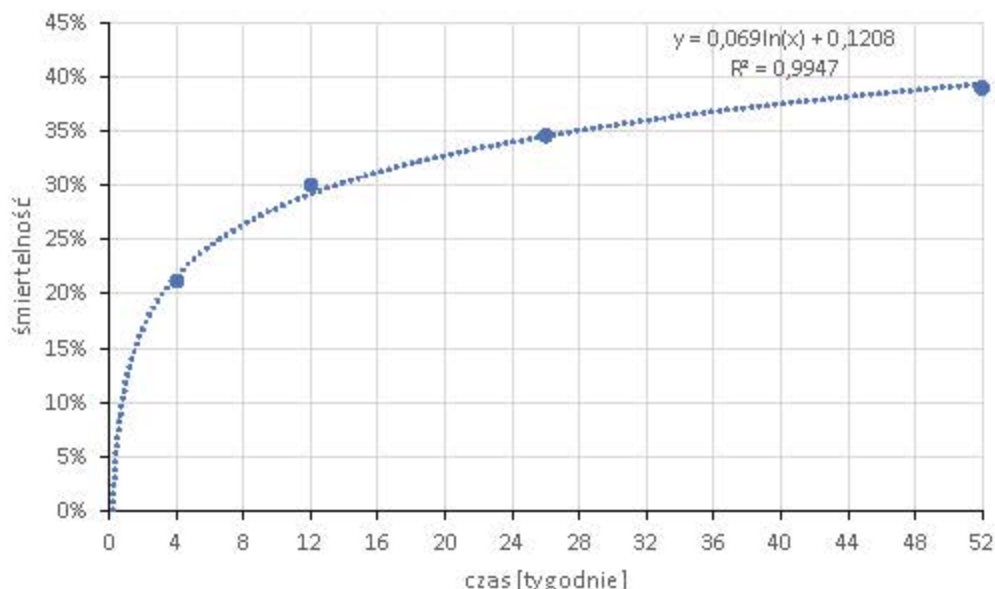
W ramach analizy wrażliwości testowano odmienne wartości parametru oparte na wynikach badania Jucha 2013. Charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8). Badaniem objęto pacjentów po udarze mózgu (pierwszym w życiu lub nawrotowym), hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu Podkarpackim w Krośnie w okresie jednego roku (2003/2004). Wskaźniki zapadalności poddano standaryzacji do populacji europejskiej, w zakresie struktury wieku oraz płci. Śmiertelność oceniano po upływie 30, 90, 180 dni oraz po roku od udaru.

W ciągu roku w populacji liczącej 157 506 osób odnotowano 269 przypadków udarów mózgu. Śmiertelność 30-dniowa, 90-dniowa, 180-dniowa oraz po upływie roku wynosiła odpowiednio 21,2%, 30%, 34,6% i 39%.

Dane źródłowe dotyczące skumulowanej śmiertelności w kolejnych odstępach czasu interpolowano z użyciem funkcji logarytmicznej. Uzyskano bardzo wysokie odwzorowanie punktów eksperymentalnych przy pomocy funkcji $y = 0,069 \cdot \ln(x) + 0,1208$, gdzie jako y ozna-

czono śmiertelność skumulowaną [%] a jako x oznaczono czas w tygodniach. Uzyskano wysoką wartość współczynnika korelacji, na poziomie $R^2 = 0,9947$ (por. Rys. 4).

Rys. 4. Charakterystyka śmiertelności w populacji pacjentów po udarze mózgu na podstawie wyników badania Jucha 2013.



Następnie na podstawie przebiegu krzywej śmiertelności wyznaczono wartości współczynnika śmiertelności oraz ryzyka zgonu w poszczególnych tygodniach, w pierwszym roku od udaru mózgu (por. Tab. 22).

Tab. 22. Skumulowana śmiertelność oraz ryzyko zgonu w kolejnych tygodniach w populacji pacjentów z udarem mózgu na podstawie publikacji Jucha 2013.

Czas od (tygodnie)	Skumulowana śmiertelność	Ryzyko zgonu	Czas od (tygodnie)	Skumulowana śmiertelność	Ryzyko zgonu
0.	0,0%	12,08%	27.	34,8%	0,38%
1.	12,1%	5,44%	28.	35,1%	0,37%
2.	16,9%	3,37%	29.	35,3%	0,36%
3.	19,7%	2,47%	30.	35,5%	0,35%
4.	21,6%	1,97%	31.	35,8%	0,34%
5.	23,2%	1,64%	32.	36,0%	0,33%
6.	24,4%	1,41%	33.	36,2%	0,32%
7.	25,5%	1,24%	34.	36,4%	0,31%
8.	26,4%	1,10%	35.	36,6%	0,31%
9.	27,2%	1,00%	36.	36,8%	0,30%
10.	28,0%	0,91%	37.	37,0%	0,29%
11.	28,6%	0,84%	38.	37,2%	0,29%
12.	29,2%	0,78%	39.	37,4%	0,28%

Czas od (tygodnie)	Skumulowana śmiertelność	Ryzyko zgonu	Czas o d (tygodnie)	Skumulowana śmiertelność	Ryzyko zgonu
13.	29,8%	0,73%	40.	37,5%	0,27%
14.	30,3%	0,68%	41.	37,7%	0,27%
15.	30,8%	0,64%	42.	37,9%	0,26%
16.	31,2%	0,61%	43.	38,0%	0,26%
17.	31,6%	0,58%	44.	38,2%	0,25%
18.	32,0%	0,55%	45.	38,3%	0,25%
19.	32,4%	0,52%	46.	38,5%	0,24%
20.	32,8%	0,50%	47.	38,6%	0,24%
21.	33,1%	0,48%	48.	38,8%	0,23%
22.	33,4%	0,46%	49.	38,9%	0,23%
23.	33,7%	0,44%	50.	39,1%	0,22%
24.	34,0%	0,43%	51.	39,2%	0,22%
25.	34,3%	0,41%	52.	39,3%	0,22%
26.	34,6%	0,40%	-	-	-

2.2.3.4 Ryzyko względne zgonu pacjentów po udarze mózgu, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc

Zachłystowe zapalenie płuc stanowi poważne powikłanie dysfagii u pacjentów po udarze i wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Na potrzeby modelu oszacowano względne ryzyko zgonu w tej grupie pacjentów.

W ramach walidacji surogatowych punktów końcowych odnaleziono wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą danych Westendorp 2011 w której szacowano ryzyko zgonu u pacjentów po udarze mózgu, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc. Analiza odniesień bibliograficznych publikacji wykazała jednak na ograniczenia w raportowaniu źródeł danych i brak możliwości identyfikacji wszystkich publikacji. W związku z powyższymi oszacowania w niniejszej analizie przygotowano wyłącznie w oparciu o publikację Katzan 2003, do której włączono najliczniejszą populację.

W publikacji analizowano dane 14 293 pacjentów Medicare hospitalizowanych z powodu udaru mózgu w 29 ośrodkach leczniczych w Cleveland, USA. Charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (por. Rozdz. 8). Okres obserwacji w analizie wyniósł 30 dni. Z analizy wykluczono pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu pierwszych trzech dni hospitalizacji oraz tych z zaleceniem „nie reanimuj”. Odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano zapalenie płuc wyniósł 5,6% (n = 635), a ryzyko względne zgonu wśród pacjentów, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc w porównaniu z grupą której nie notowano wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc wyniosło 6,11; 26,9% vs. 4,4%; p<0,001.

W publikacji przeprowadzono standaryzację wyników w oparciu o typ i nasilenie udaru, aby uchwycić związek przyczynowo skutkowy między zapaleniem płuc i ryzykiem zgonu, eliminując związek wynikający ze wspólnej trzeciej przyczyny - tj. ciężkości udaru. Ponieważ niniejsza analiza ma odpowiadać na pytanie o korzyści z redukcji aspiracji (więc ryzyka

zapalenia) u danego pacjenta, o już określonej ciężkości udaru, to wystandaryzowany współczynnik RR jest właściwy.

Standaryzowane ryzyko względne zgonu z powodu wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc wyniosło 2,99 (95%CI: 2,44; 3,66). W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykorzystano zakres wartości wyznaczony przez przedział ufności (2,44; 3,66).

2.2.3.5 Ryzyko nasilenia dysfagii

W modelu uwzględniono możliwość nasilenia objawów dysfagii u pacjenta, tzn. sytuacji, w której u części pacjentów dysfagia może się nasilić i obejmować zakres inny niż pierwotnie zdiagnozowany z użyciem skali GUSS (tj. inny niż aspiracja o nasileniu wyrażonym wartościami z przedziału 10-14 pkt w skali GUSS).

Dane dotyczące ryzyka nasilenia dysfagii raportowano w jednym badaniu klinicznym - w badaniu Sala 1998. Spośród 187 pacjentów po udarze włączonych do badania, brak zaburzeń połykania po podaniu pokarmów o półpłynnej konsystencji stwierdzono u 120 pacjentów. Czas obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy, u trzech pacjentów stwierdzono zaburzenia połykania mimo wcześniejszego braku objawów dysfagii u tego pacjenta.

Zatem skumulowane ryzyko nasilenia dysfagii w horyzoncie sześciu miesięcy oszacowano na poziomie 2,5% (3/120). Wartość tą przeliczono na tygodniową wartość ryzyka nasilenia dysfagii przy zastosowaniu metodyki opisanej wcześniej w Rozdz. 2.2.3.2.1, która wyniosła 0,11%. Parametr konsultowano również z ekspertami klinicznymi (por. Rozdz. 8).

Tab. 23. Ryzyko nasilenia dysfagii na podstawie badania Sala 1998.

Okres obserwacji	Ryzyko w horyzoncie badania	R	Ryzyko w horyzoncie tygodniowym
6 miesięcy	2,5%	0,0011	0,11%

2.2.3.6 Monitorowanie

W modelu założono możliwość monitorowania stanu pacjentów w ramach cyklicznych konsultacji lekarskich. Zgodnie z europejskimi wytycznymi rozpoznawania i leczenia dysfagii, u pacjentów po udarze mózgu (ESSD 2012) ponowna ocena stanu pacjenta powinna być wykonana w ciągu jednego tygodnia i maksymalnie co 2-3 miesiące później w ciągu pierwszego roku. Maksymalna długość okresu między wizytami kontrolnymi w modelu nie powinna również przekraczać okresu 120 dni, tj. czterech miesięcy, gdyż czas ten odpowiada co do długości maksymalnemu okresowi, na jaki lekarz jest uprawniony wystawić pacjentowi receptę na stosowanie śsspm.

Zatem w niniejszym modelu monitorowanie stanu pacjentów zaplanowano w tygodniach: 1. (pierwsza wizyta monitorująca), 4. (druga wizyta monitorująca), 12. (trzecia wizyta monitorująca), a następnie w tygodniach 26., 39., i 52. Częstotliwość wizyt monitorujących konsultowano również z ekspertami klinicznymi (por. Rozdz. 8).

Rozważono sytuację, w której nie prowadzi się monitorowania pacjentów. Założenie to odpowiada również sytuacji, w której wizyty odbywałyby się adekwatnie do naturalnego przebiegu dysfagii, tj. pacjenci, którzy zaobserwują u siebie zmniejszenie natężenia objawów dysfagii korzystaliby z wizyty monitorującej i w przypadku braku konieczności dalszej

modyfikacji konsystencji pokarmów, kończyłby terapię Nutilis Clear®. W takim przypadku w obu ramionach modelu koszty wizyt monitorujących są sobie równe, zatem ich koszt został pominięty.

2.2.3.7 Podsumowanie parametrów modelu

Poniżej zestawiono parametry modelu ekonomicznego wraz z przywołaniem publikacji źródłowych (por. Tab. 24, Tab. 25). Wszystkie parametry oszacowano we wcześniejszych rozdziałach niniejszej analizy.

Tab. 24. Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii u pacjentów po udarze ($P_{\text{dysf} \rightarrow \text{brak dysf}}$) w czasie (T); na podstawie Barer 1989, Smithard 1997.

T (tyg.)	$P_{\text{dysf} \rightarrow \text{brak dysf}}$	T (tyg.)	$P_{\text{dysf} \rightarrow \text{brak dysf}}$	T (tyg.)	$P_{\text{dysf} \rightarrow \text{brak dysf}}$	T (tyg.)	$P_{\text{dysf} \rightarrow \text{brak dysf}}$
0.	52,3%	13.	6,2%	26.	3,9%	39.	8,0%
1.	24,1%	14.	5,8%	27.	4,1%	40.	8,7%
2.	19,4%	15.	5,5%	28.	4,3%	41.	9,6%
3.	16,3%	16.	5,2%	29.	4,5%	42.	10,6%
4.	14,0%	17.	5,0%	30.	4,7%	43.	11,9%
5.	12,3%	18.	4,7%	31.	4,9%	44.	13,5%
6.	10,9%	19.	4,5%	32.	5,1%	45.	15,6%
7.	9,9%	20.	4,3%	33.	5,4%	46.	18,4%
8.	9,0%	21.	4,1%	34.	5,7%	47.	22,6%
9.	8,2%	22.	4,0%	35.	6,1%	48.	29,2%
10.	7,6%	23.	3,8%	36.	6,5%	49.	41,2%
11.	7,1%	24.	3,7%	37.	6,9%	50.	70,0%
12.	6,6%	25.	3,6%	38.	7,4%	51.	100,0%

Tab. 25. Podsumowanie pozostałych parametrów modelu ekonomicznego.

Parametr (w horyzoncie jednego tygodnia)	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło
ryzyko wystąpienia zachtystowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii	0,40% min: 0%; max: 1,28%	Sala 1998, Mann 1999, DePippo 1994, Reynolds 1998, Teasell 2002
ryzyko względne wystąpienia zachtystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią, lecz bez aspiracji	2,77 min: 1,03; max: 7,42	Pikus 2003
ryzyko względne wystąpienia zachtystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią i z aspiracją	8,27 min: 3,28; max: 20,85	Pikus 2003
ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze	1. miesiąc od udaru	8,21%
	2.-12. miesiąc od udaru	0,46%
	analiza wrażliwości	por. Tab. 22
ryzyko względne zgonu u pacjentów, u których wystąpiło zachtystowe zapalenie płuc	2,99 min: 2,44; max: 3,66	Katzen 2003
ryzyko nasilenia dysfagii	0,11%	Sala 1998

2.2.4 Użyteczności

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu ekonomicznym, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury. Szczegółowy opis metodyki i wyników przeglądu a także omówienie włączonych badań przedstawiono w aneksie (por. rozdz. 7).

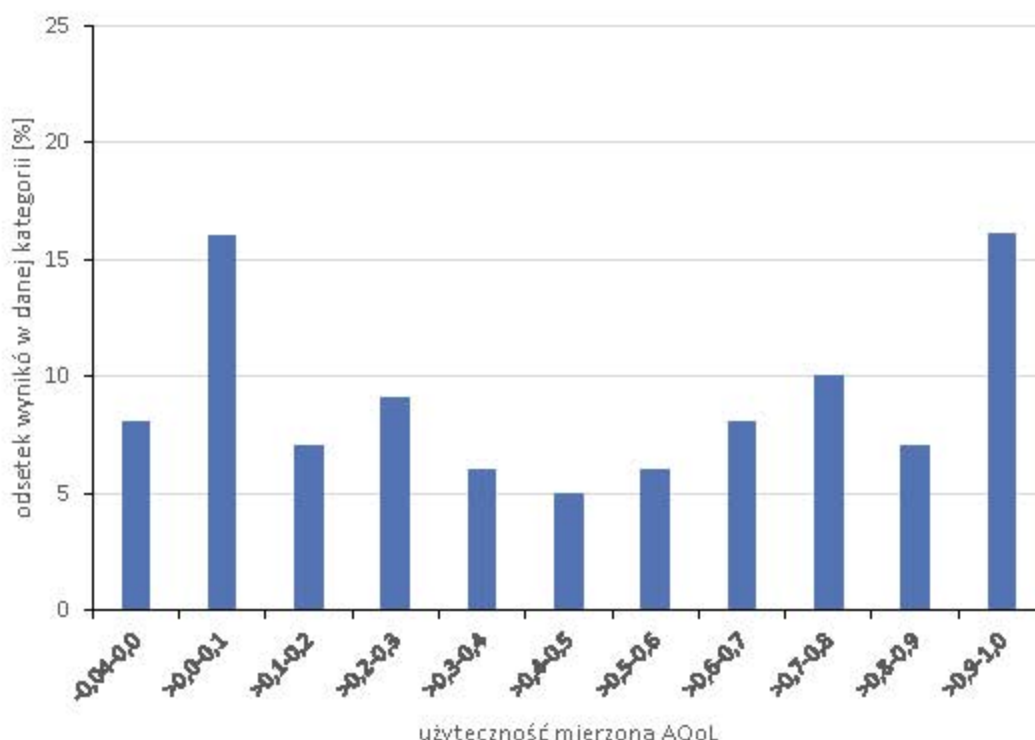
2.2.4.1 Udar mózgu

Użyteczność stanu zdrowia obejmującego populację pacjentów po udarze mózgu przyjęto na podstawie publikacji Sturm 2004, w której do oceny użyteczności korzystano z instrumentu AQoL (ang. *Assessment of Quality of Life*). Oceniano jakość życia pacjentów w następujących obszarach: niepełnosprawność, zaburzenia ruchu, depresja, lęk, życie codzienne i powtórny udar mózgu. W przypadku występowania u pacjenta zaburzeń poznawczych lub dysfajji, do analizy włączano wyniki zebrane na podstawie wywiadów przeprowadzonych z opiekunem pacjenta. Po dwóch latach powtórnie prowadzono wywiad kwestionariuszowy wśród pacjentów. Do analizy włączono wyniki 225 pacjentów (spośród 266 ogółem - czterech pacjentów objęto analizą w okresie przekraczającym dwa lata od udaru mózgu a 38 pacjentów odmówiło powtórnego udziału w badaniu).

Poniżej przedstawiono charakterystykę użyteczności mierzonej w grupie pacjentów włączonych do analizy (por. Rys. 5).

Średnia wartość użyteczności u pacjentów po udarze mózgu wyniosła 0,47 (95%CI: 0,42; 0,52). Wartości skrajne wyznaczone przez przedział ufności w testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

Rys. 5. Charakterystyka użyteczności stanu zdrowia w kohorcie pacjentów po udarze mózgu (opr. własne na podstawie Sturm 2004).



2.2.4.2 Użyteczności związane z dysfagią

Szczegółowe zestawienie oszacowań przedstawiono w rozdz. 2.1.4.1 Użyteczności związane z dysfagią w rozdziałach dotyczących modelu statycznego AE.

2.2.4.3 Użyteczności związane z zachłystowym zapaleniem płuc

Szczegółowe zestawienie oszacowań przedstawiono w rozdz. 2.1.4.2 Użyteczności związane z zachłystowym zapaleniem płuc w rozdziałach dotyczących modelu statycznego AE.

2.2.4.4 Podsumowanie użyteczności

Podsumowanie oszacowań wartości użyteczności stanów zdrowia zebrano poniżej w formie tabelarycznej (por. Tab. 26).

Tab. 26. Podsumowanie wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych w analizie ekonomicznej.

Stan zdrowia/Użyteczność	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło
brak dysfagii	0,47	min: 0,42; max: 0,52	Sturm 2004
dysfagia z aspiracją	0,15	Nie	Dennis 2005
dysfagia bez aspiracji	0,337	min: 0,288; max: 0,388	Ramaekers 2011, Wildi 2004, Dennis 2005
zachłystowe zapalenie płuc (dekrement)	0,13	min: 0,10; max: 0,15	Mangen 2017
zgon	0,00	Nie	-

2.2.5 Koszty

Oszacowanie kosztów uwzględnionych w modelu dynamicznym przeprowadzono zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi dla modelu statycznego (por. Rozdz. 2.1.5).

Ponadto oszacowano koszty monitorowania pacjentów na podstawie wyceny punktowej NFZ. Założono, że ocena stanu pacjenta w ramach wizyty monitorującej będzie prowadzona w trakcie wizyty lekarskiej u lekarza specjalisty. Założono, że wycena takiej wizyty będzie odpowiadała wycenie punktowej świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11), zgodnie z załącznikiem nr do Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ DSOZ/2017/62). Wycenę punktu wg NFZ oparto o średnią uciętą wyceny z poszczególnych oddziałów wojewódzkich NFZ, która wyniosła 52 PLN.

Zatem koszt wizyty monitorującej został ustalony na 3,57 pkt, co odpowiada kosztom o wartości 185,64 PLN.

2.2.6 Zestawienie parametrów

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono parametry przyjęte w modelu dynamicznym analizy ekonomicznej (por. Tab. 27).

Tab. 27. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr (w horyzoncie jednego tygodnia)	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Częstość zdarzeń klinicznych			
prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii w czasie [%]	por. Tab. 15	Nie	oszacowania własne na podstawie: Barer 1989, Smithard 1997, Greenberger 2012
ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu i bez dysfagii [%]	0,4036	Tak, 95%CI min: 0,00; max: 2,56	oszacowania własne na podstawie: Sala 1998, Mann 1999, DePippo 1994, Reynolds 1998, Teasell 2002
ryzyko względne wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu z dysfagią, lecz bez aspiracji [p.p.]	2,77	Tak, 95%CI min: 1,03; max: 7,42	Pikus 2003
ryzyko względne wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz obecną aspiracją [p.p.]	8,27	Tak, 95%CI min: 3,28; max: 20,85	Pikus 2003
ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze [%]	w 1. miesiącu od udaru: 8,21 w kolejnych miesiącach: 0,46	Tak, por. Tab. 22	oszacowania własne na podstawie: WHO MONICA 2003, Ryglewicz 1997, Jucha 2013

Parametr (w horyzoncie je dnego tygodnia)	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
ryzyko względne zgonu pacjentów po udarze, u których wystąpiło zachyłkowe zapalenie płuc [p.p.]	2,99	Tak, 95%CI min: 2,44; max: 3,66	Katzan 2003
ryzyko nasilenia dysfagii [%]	0,11	Nie	oszacowania własne na podstawie Sala 1998
Wartości związane z użytecznością			
brak dysfagii	0,47	Tak, 95%CI min: 0,42; max: 0,52	Sturm 2004
dysfagia z aspiracją	0,15	Nie	Dennis 2005
dysfagia bez aspiracji	0,337	Tak, analiza poszerzona min: 0,288; max: 0,388	oszacowania własne na podstawie: Dennis 2005, Ramaekers 2011, Wildi 2004
zachyłkowe zapalenie płuc (dekrement)	0,13	Tak, analiza poszerzona min: 0,10; max: 0,15	Mangen 2017
zgon	0	Nie	-
Wartości związane z kosztami			
Tygodniowy koszt Nutilis Clear® - perspektywa NFZ [PLN]	██████	Tak, analiza poszerzona na podstawie opisu skali GUSS: ██████ (por. Rozdz. 2.1.7.1.2)	dane wnioskodawcy, ustawa
Tygodniowy koszt Nutilis Clear® - perspektywa wspólna płatników (NFZ+ pacjent) [PLN]	██████	Tak, analiza poszerzona na podstawie opisu skali GUSS: ██████ (por. Rozdz. 2.1.7.1.2)	dane wnioskodawcy, ustawa
Tygodniowe koszty komparatora (z każdej perspektywy) [PLN]	0	Nie	n.d.
Koszty leczenia zachyłkowego zapalenia płuc [PLN]	1924	Tak, odmienna klasyfikacja leczenia min: 1300	Obwieszczenie prezesa NFZ

n.d. - nie dotyczy; p.p. - punkty procentowe; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia;

2.2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przy budowie i parametryzacji modelu zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością (ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, użyteczności stanów zdrowia

oraz koszty leczenia zachyłstowego zapalenia płuc). Dla niepewnych parametrów określono zakresy wartości, w ramach których oczekiwane jest uwzględnienie prawdziwej wartości parametru. W związku z powyższymi zdecydowano o przeprowadzeniu jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której testowano wartości skrajne parametrów wejściowych. Dodatkowo zaprojektowano pięć scenariuszy analiz wielokierunkowych obejmujących modyfikację kluczowych parametrów analizy.

Poniżej zdefiniowano scenariusze analizy wrażliwości oraz zakres parametrów modyfikowanych w ramach danego scenariusza (w nawiasach podano oznaczenia każdego ze scenariuszy zgodne z oznaczeniami stosowanymi w arkuszu kalkulacyjnym).

2.2.7.1.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA]

Przy budowie i parametryzacji modelu zidentyfikowano parametry obciążone największą niepewnością. Dla niepewnych parametrów określono zakresy wartości, w ramach których oczekiwane jest uwzględnienie prawdziwej wartości parametru. Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych. Zakres zmienności parametrów przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki prezentowano na wykresie tomado, na którym można w łatwy sposób określić które czynniki miały największy wpływ na wartość oczekiwaną.

Tab. 28. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
Parametry kliniczne		
ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu i bez dysfagii [%]	min: 0,00; max: 2,56	oszacowania własne 95%CI na podstawie: Sala 1998, Mann 1999, DePippo 1994, Reynolds 1998, Teasell 2002
ryzyko względne wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu z dysfagią, lecz bez aspiracji [p.p.]	min: 1,03; max: 7,42	95%CI; Pikus 2003
ryzyko względne wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz obecną aspiracją [p.p.]	min: 3,28; max: 20,85	95%CI; Pikus 2003
ryzyko względne zgonu pacjentów po udarze, u których wystąpiło zachyłstowe zapalenie płuc [p.p.]	min: 2,44; max: 3,66	95%CI; Katzan 2003
Wartości związane z użytecznością		
brak dysfagii	min: 0,42; max: 0,52	95%CI; Sturm 2004
dysfagia bez aspiracji	min: 0,288; max: 0,388	oszacowania własne 95%CI na podstawie: Dennis 2005, Ramackers 2011, Wildi 2004
zachyłstowe zapalenie płuc (dekrement)	min: 0,10; max: 0,15	Mangen 2017

2.2.7.1.2 Wartość predykcyjna dodatnia testu GUSS [GUSS test PPV]

W scenariuszu założono, iż możliwe jest postawienie diagnozy fałszywie pozytywnej w trakcie oceny stanu pacjenta z użyciem testu przesiewowego GUSS. Oznacza to sytuację, w której u części pacjentów Nutilis Clear® będzie stosowany, mimo iż w rzeczywistości nie jest to konieczne.

Odsetek pacjentów z diagnozą fałszywie pozytywną oszacowano na podstawie wyników badań Trapl 2007 oraz Warnecke 2017, które stanowi walidację badania Trapl 2007. W obu badaniach rozpoznanie aspiracji i dysfagii prowadzone było z użyciem metod instrumentalnych (stosowano badanie fiberoskopowe, FEES) oraz testu przesiewowego GUSS. Wyniki badań wskazują, iż zastosowanie testu GUSS może wpływać na zwiększenie odsetka pacjentów z rozpoznaniem aspiracji w porównaniu z zastosowaniem metod instrumentalnych. Poniżej zestawiono wyniki badań oraz oszacowano wartość predykcyjną dodatnią testu, przy pomocy średniej ważonej liczbą pacjentów włączonych do analizy.

Tab. 29. Struktura diagnoz z zastosowaniem testu GUSS oraz metod instrumentalnych na podstawie Trapl 2007 i Warnecke 2017.

Badanie/grupa	GUSS+/FEES+	GUSS+/FEES-	Suma	PPV
Trapl 2007 / I	13	3	16	81,25%
Trapl 2007 / II	14	5	19	73,68%
Warnecke 2017	55	19	74	74,32%
Średnia ważona:				75,23%

W modelu założenie realizowano poprzez uwzględnienie odsetka pacjentów z diagnozą fałszywie pozytywną w ramieniu kontroli.

Tab. 30. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - model dynamiczny.

Skład we jściowy kohorty	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
Nutilis Clear®		
Dysfagia z aspiracją	100%	Warnecke 2017
Dysfagia bez aspiracji	0%	Warnecke 2017
BSC		
Dysfagia z aspiracją	75,23%	Warnecke 2017
Dysfagia bez aspiracji	24,77%	Warnecke 2017

2.2.7.1.3 Analiza efektywności-kosztów [CEA]

W scenariuszu założono, iż efektywność Nutilis Clear® wynika wyłącznie z zyskanych lat życia pacjentów (LYG). W modelu założenie to realizowano, poprzez przypisanie wartości 1 dla użyteczności stanów zdrowia obejmujących udar mózgu, dysfagię z aspiracją oraz dysfagię bez aspiracji oraz wartości 0 dla dekrementu użyteczności stanu zdrowia obejmującego wystąpienie zachyłkowego zapalenia płuc (zarówno u pacjentów z dysfagią i aspiracją jak i u pacjentów z dysfagią, lecz bez aspiracji).

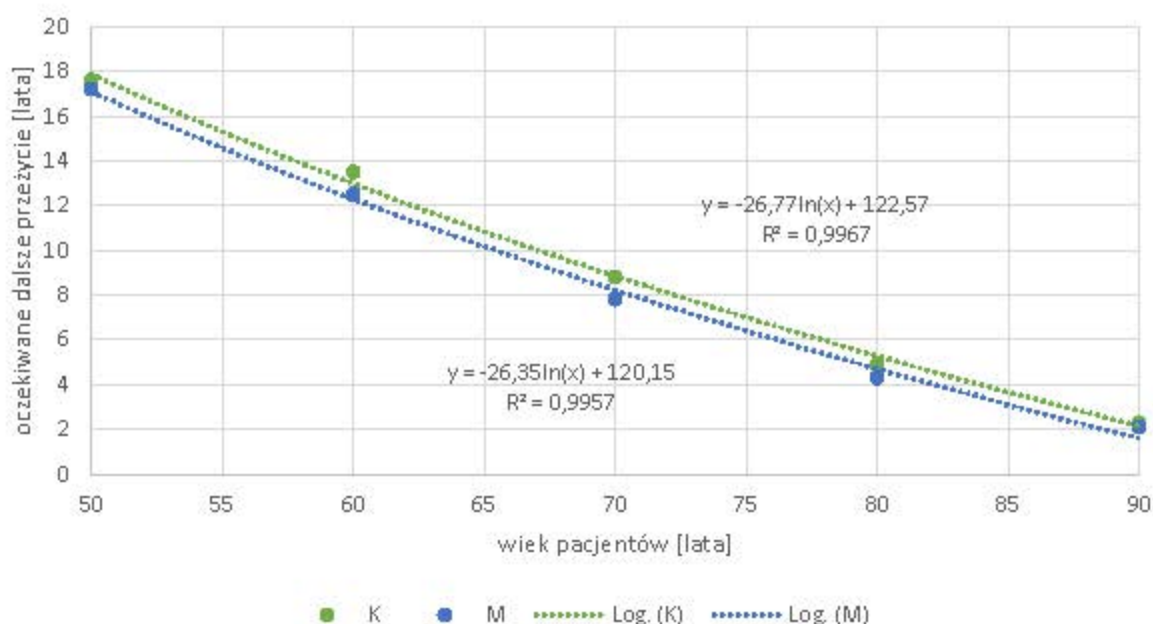
2.2.7.1.4 Dożywotni horyzont analizy [Lifetime horizon]

W tym scenariuszu założono dożywotni horyzont analizy. Założenie realizowano poprzez uwzględnienie w oszacowaniach średniego dalszego przeżycia pacjentów po udarze mózgu na podstawie badania Boysen 2009, w którym badano długoterminowe przeżycie duńskich pacjentów po udarze mózgu. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 30 lat. Dalsze przeżycie pacjentów po udarze mózgu w Polsce oszacowano na podstawie danych badania Boysen 2009 dla poszczególnych grup wiekowych oraz średniej wieku pacjentów w dniu zachorowania na podstawie badania Jucha 2013, do którego włączono populację pacjentów zamieszkujących teren powiatu i miasta Krosna.

Średnia wieku pacjentów w dniu zachorowania wyniosła 74,2 lat w przypadku kobiet (K) oraz 68,6 lat w przypadku mężczyzn (M); kobiety stanowiły 54,3% populacji.

Oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów przedstawiono poniżej w formie wykresu. Dane źródłowe przybliżano funkcją logarytmiczną, na zasadzie najlepszego dopasowania krzywej (por. Rys. 6). Uzyskano wysokie współczynniki korelacji, $R^2 = 0,9957$ oraz $0,9967$.

Rys. 6. Oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów po udarze mózgu. Opracowanie własne na podstawie Boysen 2009.



Na podstawie przybliżenia oszacowano oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów w wieku 74,2 lat dla kobiet oraz 68,6 lat dla mężczyzn, które następnie ważono udziałem kobiet i mężczyzn w strukturze zachorowań (Jucha 2013). Średnie oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów wyniosło 7,94, czyli w przybliżeniu 8 lat, zatem oczekiwane dalsze przeżycie po pierwszym roku od udaru mózgu wyniesie 7 lat. Wartość tę dyskontowano zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTMiT, a przyjęta stopa dyskontowa wyniosła 3,5% (wyniki zdrowotne). Zdyskontowana liczba dalszych lat życia pacjentów wyniosła 5,91 roku. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym analizy ekonomicznej.

2.2.7.1.5 Ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu na podstawie Jucha 2013 [Mortality Jucha]

W scenariuszu założono, że ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu będzie analogiczne do tego obserwowanego w publikacji Jucha 2013. Szczegółowe oszacowania parametru przedstawiono w rozdz. 2.2.3.3.

2.2.7.1.6 Brak monitorowania [No monitoring]

W scenariuszu założono, iż monitorowanie pacjentów będzie się odbywało w sposób naturalny i nie będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. W modelu założenie realizowano poprzez uwzględnienie wizyt monitorujących o koszcie 0 PLN w każdym cyklu modelu.

2.2.7.1.7 Odmienne koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]

W scenariuszu założono, że leczenie zachłystowego zapalenia płuc będzie finansowane w ramach leczenia zapalenia płuc o przebiegu innym niż ciężki i będzie się wiązało z niższą wyceną świadczenia. Koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc w tym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto zatem na poziomie 1300 PLN (por. rozdz. 2.1.5.3).

2.2.7.1.8 Odmienne zużycie Nutilus Clear® [Nutilus consumption]

W scenariuszu założone odmienne zużycie produktu Nutilus Clear®, zgodnie z założeniami poczynionymi w modelu statycznym (por. Rozdz. 2.1.7.1.2).

2.2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA]

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych. Posumowanie wartości przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej, w nawiasach kwadratowych podano nazwy parametrów zgodne z nazewnictwem stosowanym w arkuszu kalkulacyjnym.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii oraz wartości użyteczności randomizowano z użyciem rozkładu beta (gdź pozwala na uzyskanie dodatnich wartości). Wartości ryzyka względnego obejmujące ryzyko względne wy-

stąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracją, bez aspiracji oraz ryzyko względne zgonu u pacjentów z zachłystowym zapaleniem płuc randomizowano z użyciem rozkładu normalnego. Pozostałe parametry, obarczone najmniejszą zmiennością, takie jak koszty BSC, koszty Nutilis Clear®, koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc, koszty monitorowania pacjentów, prawdopodobieństwo zmiany diagnozy na skali GUSS randomizowano z użyciem rozkładu jednostajnego ciągłego.

2.2.8 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,
3. przyjmowano skrajne wartości dla ryzyka zgonu, aby upewnić się, że otrzymywane są intuicyjne wyniki.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego (por. Rozdz. 11) nie odnaleziono innych modeli dotyczących badanego zjawiska, z tego powodu nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

3 Wyniki

3.1 Model statyczny, Nutilis Clear® vs. BSC

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,029 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest wyraźnie niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 31. Wyniki analizy podstawowej vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY - model statyczny.

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,052	0,022	0,029
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	33,75	234,63	-200,88
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	33,75	234,63	-200,88
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

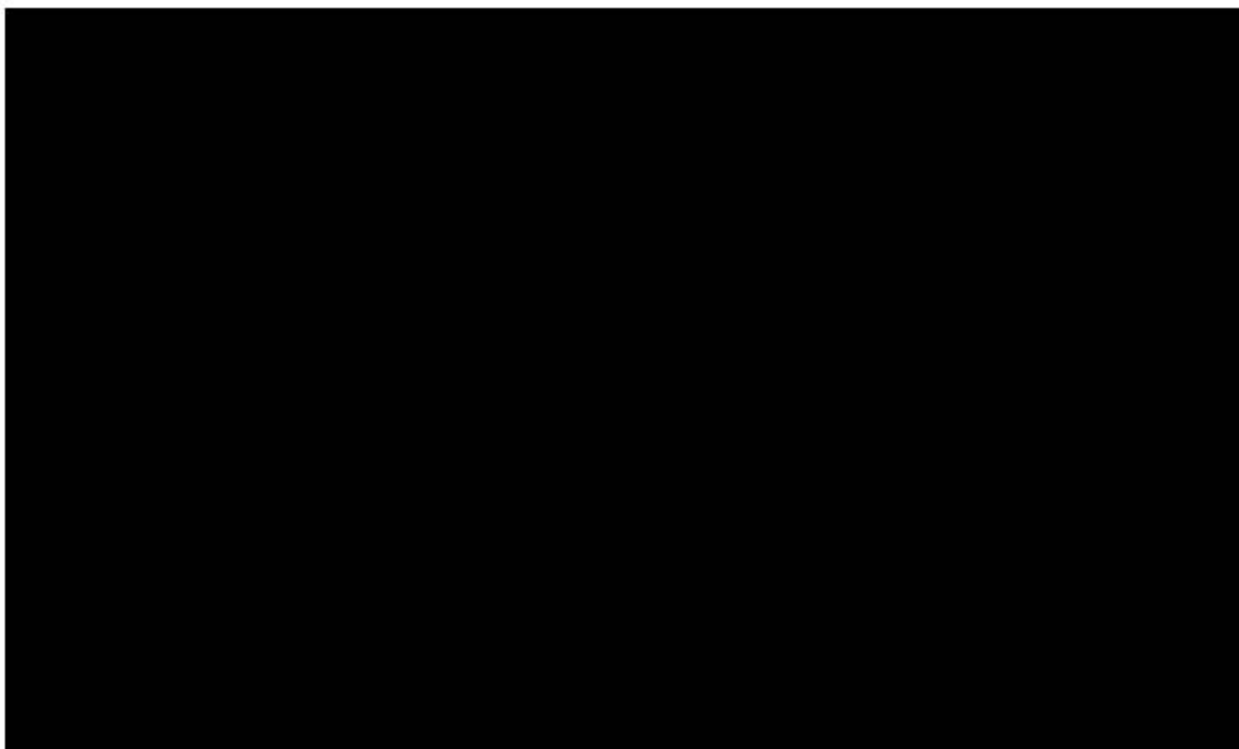
* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.1.2 Analiza wrażliwości

3.1.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA (static model)]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych. Wyniki analizy przedstawiono w postaci wykresu tornado. Największy wpływ na wyniki oszacowań wykazała wartość użyteczności stanu zdrowia obejmującego pacjentów z dysfagią po darze mózgu, lecz bez aspiracji. Obserwowano również umiarkowany wpływ parametrów obejmujących prawdopodobieństwo wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracji oraz bez aspiracji. Najmniejszy wpływ na wyniki modelu miała wartość przyjętej użyteczności stanu zdrowia obejmującego pacjentów z zachyłstowym zapaleniem płuc (por. Rys. 7).

Rys. 7. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. BSC. Model statyczny (kolorem niebieskim oznaczono wartości obliczone na podstawie minimalnej wartości parametru; kolorem żółtym oznaczono wartości obliczone na podstawie maksymalnej wartości parametru).



3.1.2.2 Odmienne zużycie Nutilis Clear® [Nutilis consumption]

W scenariuszu uwzględniono odmienne zużycie Nutilis Clear®.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,029 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 32. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienne zużycie Nutilis Clear® vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model statyczny).

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,052	0,022	0,029
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	33,75	234,63	-200,88
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	33,75	234,63	-200,88
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.1.2.3 Odmienne koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]

W scenariuszu uwzględniono odmienną wycenę NFZ w zakresie kosztów leczenia zachłystowego zapalenia płuc.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,029 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej koszty leczenia zachyłowego zapalenia płuc vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model statyczny).

Kategoria	Nutilus Clear®	BSC	Nutilus Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,052	0,022	0,029
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████	██████	██████
koszty terapii dysfagii*	██████	██████	██████
koszty terapii zachyłowego zapalenia płuc	22,81	158,54	-135,73
ICUR	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN	██████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████	██████	██████
koszty terapii dysfagii*	██████	██████	██████
koszty terapii zachyłowego zapalenia płuc	22,81	158,54	-135,73
ICUR	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN	██████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilus Clear®

3.1.2.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA (static model)]

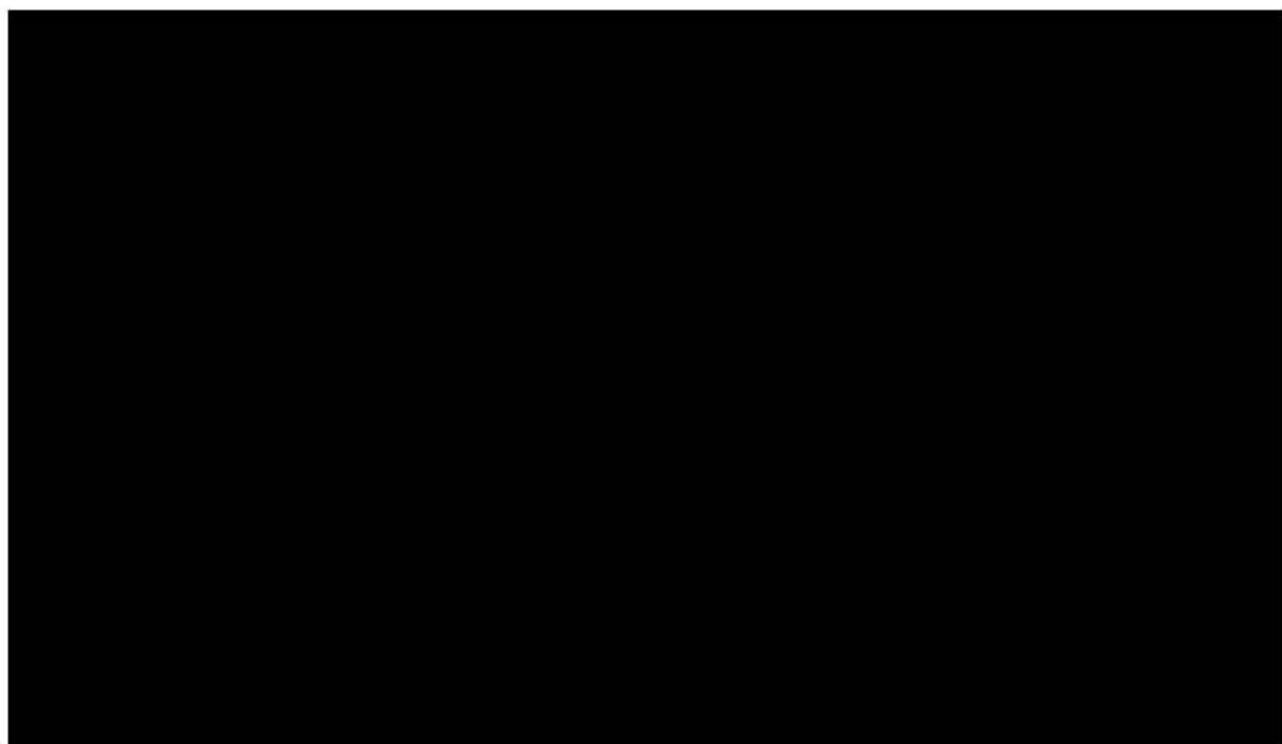
W ramach opracowania przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki z perspektywy NFZ przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rys. 8), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji (kolor niebieski). Żółty punkt reprezentuje wynik analizy podstawowej. Linia przerywaną zilustrowano wartość progu opłacalności stosowanego w Polsce (wartości symulacji leżące w dół i na prawo od tej linii należy traktować jako wskazujące na opłacalność stosowania analizowanej technologii).

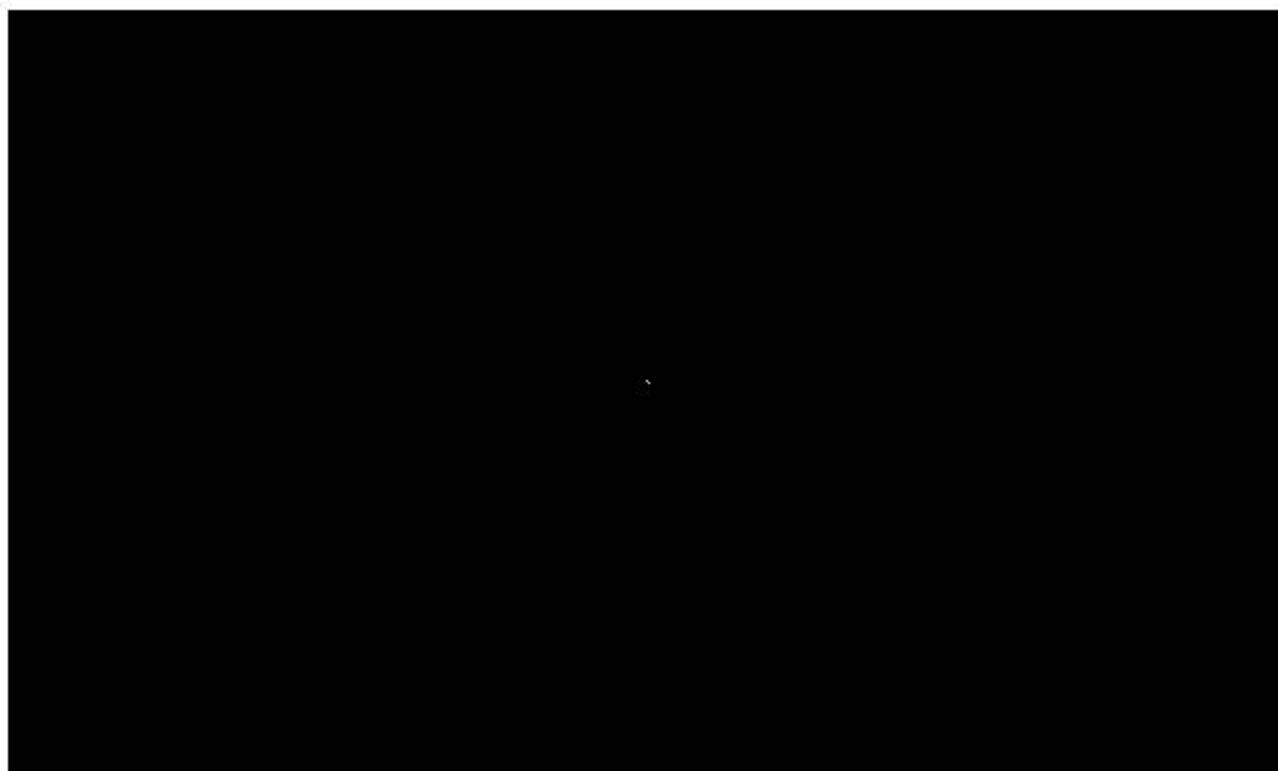
Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii Nutilus Clear® w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rys. 9). Z wykresu wynika niemal 100% prawdopodobieństwo, że Nutilus Clear® w porównaniu z BSC jest terapią kosztowo-użyteczną (wyniki pojawiające się w prawej dolnej ćwiartce na wykresie rozrzutu), przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 134 514 PLN/QALY.

Tym samym probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na odpomość wniosku o kosztowej efektywności stosowania Nutilus Clear®.

Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model statyczny.



Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model statyczny.



3.2 Model dynamiczny, Nutilis Clear® vs. BSC

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,017 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest wyraźnie niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 34. Wyniki analizy podstawowej vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY - model dynamiczny.

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,303	0,286	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

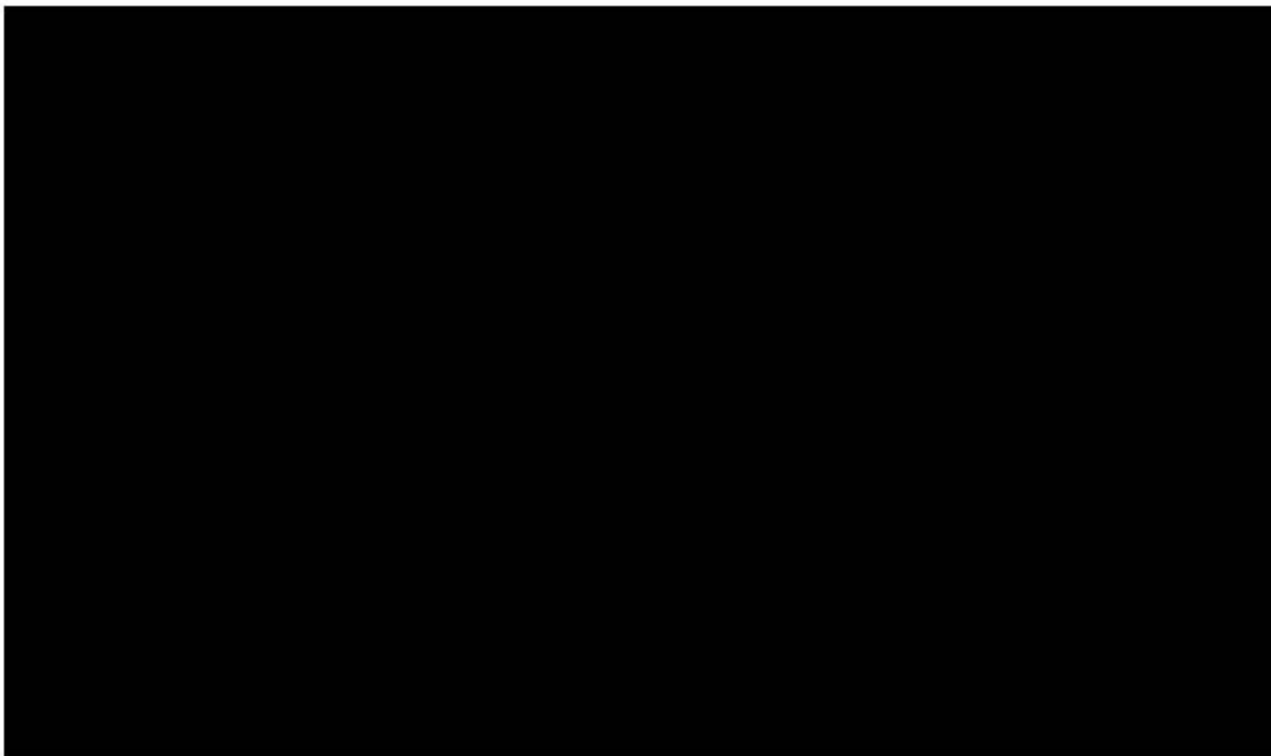
* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.2.2 Analiza wrażliwości

3.2.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości [Perform one way SA]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych. Wyniki analizy przedstawiono w postaci wykresu tornado. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miała wartość przyjętego ryzyka względnego wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją, a także prawdopodobieństwo wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii. Umiarkowany wpływ na wyniki oszacowań obserwowano w przypadku parametrów obejmujących ryzyko względne wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią, lecz bez aspiracji, użyteczność stanu zdrowia obejmującego pacjentów z dysfagią, lecz bez aspiracji oraz koszt Nutilus Clear®. Znikomy wpływ na wyniki oszacowań wykazały wartości ryzyka względnego zgonu u pacjentów z zachłystowym zapaleniem płuc, koszt leczenia zachłystowego zapalenia płuc, użyteczność stanu pacjentów bez dysfagii, użyteczność dekrementu stanu zdrowia obejmującego wystąpienie zachłystowego zapalenia płuc, ryzyko nasilenia objawów dysfagii oraz wysokość kosztów monitorowania pacjentów (por. Rys. 10).

Rys. 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. BSC z perspektywy wspólnej płatników. Model dynamiczny (kolorem niebieskim oznaczono wartości obliczone na podstawie minimalnej wartości parametru; kolorem żółtym oznaczono wartości obliczone na podstawie maksymalnej wartości parametru).



3.2.2.2 Wartość predykcyjna dodatnia testu GUSS [GUSS test PPV]

W scenariuszu uwzględniono wpływ wartości predykcyjnej dodatniej testu przesiewowego GUSS na rozpoznawanie dysfagii i aspiracji u pacjentów po udarze mózgu.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,013 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej wartość predykcyjną dodatnią testu GUSS vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,303	0,291	0,013
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	176,24	-104,16
koszty monitorowania	310,25	231,49	78,76
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	176,24	-104,16
koszty monitorowania	310,25	231,49	78,76
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.2.2.3 Analiza efektywności-kosztów [CEA]

W scenariuszu pominięto wartości użyteczności stanów zdrowia i przeprowadzono klasyczną analizę efektywności-kosztów.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem zyskanych lat życia (LYG) o ok. 0,008 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/LYG.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICER oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości obejmującej analizę efektywności kosztów vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (LYG)	0,664	0,656	0,008
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICER	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICER	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.2.2.4 Dożywotni horyzont analizy [Lifetime horizon]

W scenariuszu uwzględniono wpływ uwzględnienia dożywotniego horyzontu analizy na wyniki modelowania. Wartość zyskanych lat życia skorygowanych o jakość dyskontowano zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTMiT, przyjęta stopa dyskontowa wyniosła 3,5%.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,017 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej dożywni horyzont analizy vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,333	0,316	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
koszty terapii dysfagii*	██████████	██████████	██████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN	██████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.2.2.5 Ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu na podstawie Jucha 2013 [Mortality Jucha]

W scenariuszu uwzględniono alternatywne wartości ryzyka zgonu pacjentów po udarze mózgu na podstawie publikacji Jucha 2013.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,017 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilis Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 38. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienne ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilus Clear®	BSC	Nutilus Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,354	0,336	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	84,16	249,22	-165,06
koszty monitorowania	330,31	329,38	0,93
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	84,16	249,22	-165,06
koszty monitorowania	330,31	329,38	0,93
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilus Clear®

3.2.2.6 Brak monitorowania [No monitoring]

W scenariuszu uwzględniono brak monitorowania pacjentów, scenariusz ten odpowiada również sytuacji, w której monitorowanie jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta i odpowiada dynamice przemijania dysfagii.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilus Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,017 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilus Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 39. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej brak monitorowania dysfagii u pacjentów vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilus Clear®	BSC	Nutilus Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,303	0,286	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	0,00	0,00	0,00
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	0,00	0,00	0,00
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilus Clear®

3.2.2.7 Odmienne koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc [Pneumonia costs]

W scenariuszu uwzględniono odmienną wycenę NFZ w zakresie kosztów leczenia zachłystowego zapalenia płuc.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilus Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,017 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilus Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 40. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienną wycenę kosztów leczenia zachłystowego zapalenia płuc vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilus Clear®	BSC	Nutilus Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,303	0,286	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	48,70	142,23	-93,52
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	48,70	142,23	-93,52
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilus Clear®

3.2.2.8 Odmienne zużycie Nutilus Clear® [Nutilus consumption]

W scenariuszu uwzględniono odmienne zużycie Nutilus Clear®.

Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilus Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,017 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilus Clear® jest wyższy o ok. ██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 41. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienne zużycie Nutilis Clear® vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).

Kategoria	Nutilis Clear®	BSC	Nutilis Clear® vs BSC
Efekty (QALY)	0,303	0,286	0,017
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachyłstowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty całkowite, w tym	████████	████████	████████
koszty terapii dysfagii*	████████	████████	████████
koszty terapii zachyłstowego zapalenia płuc	72,08	210,49	-138,41
koszty monitorowania	310,25	307,41	2,84
ICUR	n.d.	n.d.	████████
Progowa CZN	████████	n.d.	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* równoznaczne z kosztami Nutilis Clear®

3.2.2.9 Probabilistyczna analiza wrażliwości [Perform PSA]

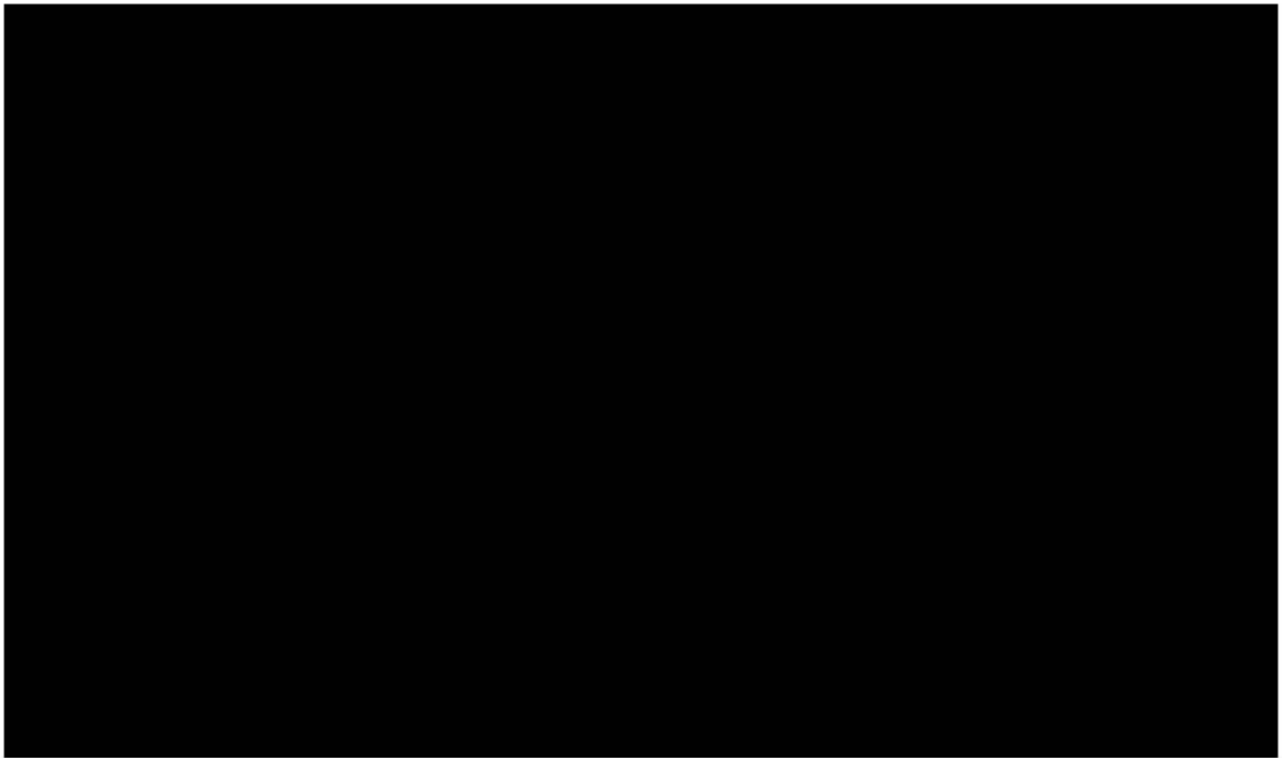
W ramach opracowania przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki z perspektywy NFZ przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rys. 11), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji (kolor niebieski). Żółty punkt reprezentuje wynik analizy podstawowej. Linia przerywaną (kolor zielony) zilustrowano wartość progu opłacalności stosowanego w Polsce (wartości symulacji leżące w dół i na prawo od tej linii należy traktować jako wskazujące na opłacalność stosowania analizowanej technologii).

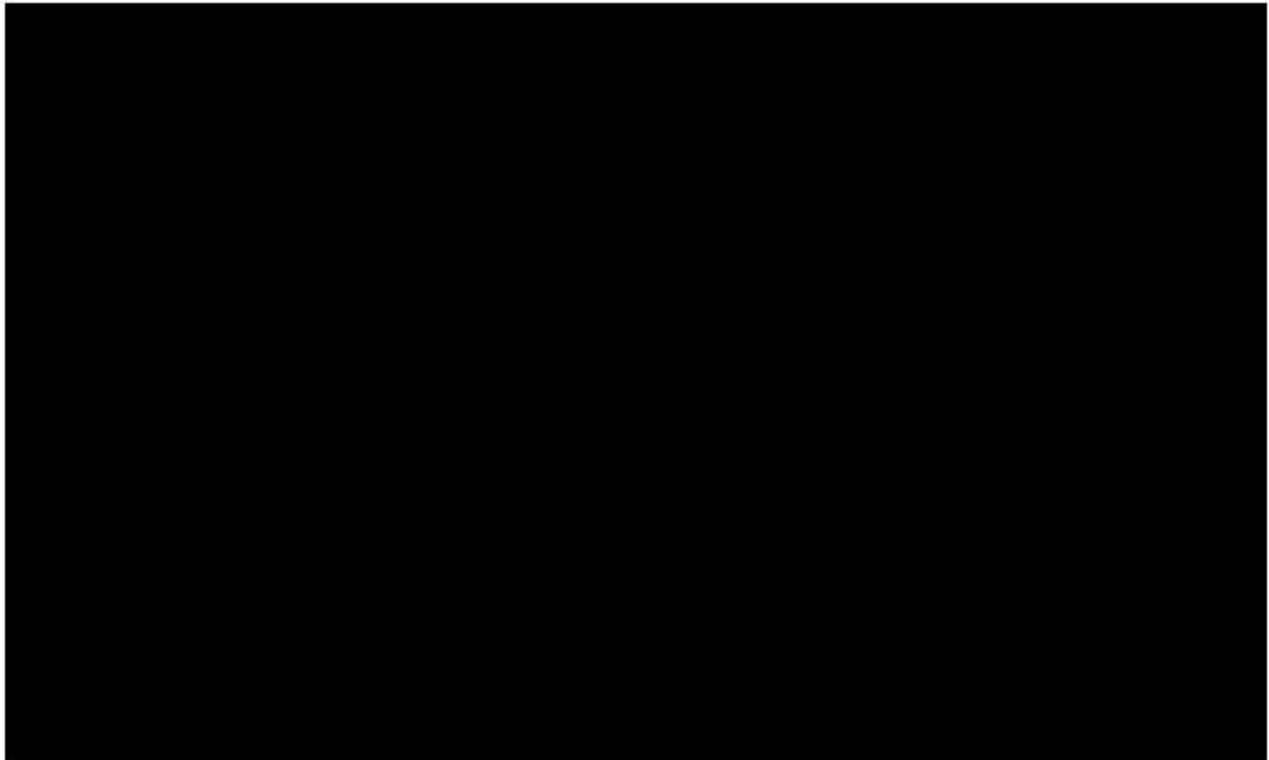
Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii Nutilis Clear® w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rys. 12). Z wykresu wynika niemal 100% prawdopodobieństwo, że Nutilis Clear® w porównaniu z BSC jest terapią kosztowo-użyteczną (wyniki pojawiające się w prawej dolnej ćwiartce na wykresie rozrzutu), przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 134 514 PLN/QALY.

Tym samym probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na odpomość wniosku o kosztowej efektywności stosowania Nutilis Clear®.

Rys. 11. Wykres rozrzutu dla porównania badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model dynamiczny.



Rys. 12. Krzywa akceptowalności dla badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model dynamiczny.



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy użyteczności kosztów jest konieczność przyjęcia wielu wartości użyteczności, często z osobnych badań lub z badań, które zostały przeprowadzone stosunkowo dawno. Należy jednak zaznaczyć, że wiele spośród przyjętych użyteczności nie różnicuje wyników dla obu ramion analizy. Dodatkowo, aby zminimalizować możliwość przyjęcia błędnych założeń dot. wartości użyteczności, przeprowadzono przegląd systematyczny oraz analizę wrażliwości, w której testowano przyjęcie innych wartości.

Modelowanie prowadzono w oparciu o naturalny przebieg dysfagii z uwagi na fakt, iż stosowanie Nutilis Clear® nie wpływa na czas trwania objawów, lecz minimalizuje ryzyko wystąpienia aspiracji dzięki modyfikacji konsystencji pokamów. Modyfikacja konsystencji pokamów korzystnie wpływa na poprawę skuteczności oraz bezpieczeństwa połykania u pacjentów po udarze mózgu. Występowanie aspiracji związane jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia u pacjenta zachłystowego zapalenia płuc, które z kolei wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu. Zatem w modelowaniu skupiono się na uwzględnieniu wpływu stosowania Nutilis Clear® na ograniczenie częstości występowania zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu. Ograniczenie analizy stanowi nieuwzględnienie innych możliwych powikłań, takich jak np. problem niedożywienia wśród pacjentów po udarze, które może być dodatkowo pogłębione wystąpieniem dysfagii. Na drodze przeglądu literatury nie odnaleziono jednak dowodów istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania niedożywienia lub innych powikłań udaru mózgu u pacjentów z aspiracją oraz bez aspiracji.

Średnie zużycie Nutilis Clear® szacowano w oparciu o dane badania Garcia 2005, w którym przedstawiono udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią ogółem. Zatem dane te odnoszą się do populacji zdefiniowanej szerzej. Pacjenci z dysfagią oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS zgodnie z wynikami badania przesiewowego stanowią grupę o średnim nasileniu dysfagii oraz z umiarkowanym ryzykiem aspiracji - zatem założono, że średnie zużycie w tej grupie może być zbliżone do średniego zużycia produktu w populacji pacjentów z dysfagią ogółem. W celu zminimalizowania wpływu tego ograniczenia zużycie Nutilis Clear® testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono cykliczne monitorowanie natężenia dysfagii i aspiracji u pacjentów. W sytuacji rzeczywistej oczekuje się, że odstępy pomiędzy kolejnymi wizytami kontrolnymi będą ustalane indywidualnie w zależności od stanu pacjenta oraz dynamiki ustępowania u niego objawów dysfagii. Częstotliwość oceny stanu zdrowia pacjenta, w tym natężenia dysfagii i poziomu aspiracji w ramach wizyt monitorujących, ustalono zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w celu zminimalizowania ograniczeń analizy ekonomicznej.

Parametry kliniczne modelu szacowano na podstawie badań klinicznych o możliwie najwyższej jakości dowodów. Korzystano z wyników badań prospektywnych oraz analiz retrospektywnych danych rejestrów klinicznych. Do wszystkich badań klinicznych pacjenci włączani byli konsekwentnie. Specyfika przedstawionego modelu ekonomicznego, tj. fakt, iż mechanizmami kieruje naturalny przebieg choroby, sprawia, iż jakość włączonych badań stanowi znikome ograniczenie analizy - większość badań prowadzona była na licznych grupach pacjentów. Parametry różnicujące w modelu przyjęto jako wartości ryzyka względnego wy-

stąpienia danego zdarzenia, wszystkie wartości były istotne statystycznie, co również korzystnie wpływa na minimalizację ograniczeń analizy.

Dawkowanie Nutilis Clear® oparto na średnim udziale danego poziomu zagęszczenia pokamów w preskrypcjach lekarskich. Ograniczenie analizy stanowi fakt, iż w rzeczywistości możliwa jest sytuacja, w której pacjent, w miarę poprawy jego stanu w czasie będzie mógł przyjmować pokamy o niższej lepkości (tj. np. jeśli początkowo zalecane było spożywanie pokamów zagęszczonych do poziomu kremu, wraz z upływem czasu i poprawą stanu pacjenta wykazaną w trakcie wizyty monitorującej może zostać podjęta decyzja o zredukowaniu stopnia zagęszczenia spożywanych pokamów do poziomu syropu), co będzie wpływać na obniżenie kosztów stosowania Nutilis Clear®.

5 Dyskusja

Porównanie Nutilis Clear® z BSC przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów, ponieważ odnaleziono badania wskazujące na różnice w skuteczności analizowanych terapii. W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej zidentyfikowano badanie dowodzące wyższości terapii obejmującej modyfikacje konsystencji pokarmów nad brakiem modyfikacji konsystencji pokarmów.

W przeprowadzonej analizie użyteczności kosztów wykorzystano dwa modele dotyczące porównania Nutilis Clear® i BSC. W modelu statycznym oszacowania przygotowano w oparciu o średni okres trwania dysfagii u pacjentów po udarze. Celem modelu statycznego jest czytelna ocena kosztów i efektów analizy przy możliwie niewielkiej liczbie założeń i przy pomocy prostych mechanizmów. W modelu dynamicznym koszty i efekty zdrowotne modelowano na podstawie naturalnego przebiegu dysfagii u pacjentów po udarze mózgu z uwzględnieniem ryzyka rozwinięcia zachyłstowego zapalenia płuc oraz zgonu. Analiza ta charakteryzuje się wyższą złożonością a tym samym lepszym odwzorowaniem rzeczywistego przebiegu dysfagii u pacjentów przy konieczności wykorzystania większej liczby parametrów, które wymagają oszacowania.

Aby zminimalizować możliwość przyjęcia błędnych założeń, przeprowadzono przeglądy systematyczne dot. użyteczności i parametrów klinicznych, dzięki którym potwierdzono parametryzację ww. modelu. Ponadto wartości parametrów klinicznych konsultowano z ekspertami klinicznymi (por. Rozdz. 8). Zmienność parametrów wejściowych modelu testowano także w ramach analizy wrażliwości.

W związku z niewielkim współpłaceniem pacjenta w terapii (odpłatność ryczałtowa) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatników są podobne. W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono żadnych publikacji, zatem niemożliwe było porównanie modelu oraz jego wyników z innymi modelami.

W modelu statycznym ICUR oszacowano na ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej. W modelu dynamicznym ICUR oszacowano na ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej. Uzyskanie zbieżnych wyników w obu typach analizy ekonomicznej wskazuje na wiarygodność oszacowań użyteczności kosztowej stosowania Nutilis Clear® u pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Wykazano tym samym, że stosowanie Nutilis Clear® w porównaniu z BSC jest uzasadnione ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej. Przedstawione wyniki znalazły potwierdzenie w przeprowadzonych w szerokim zakresie analizach wrażliwości. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała niemal 100% prawdopodobieństwo, że Nutilis Clear® w porównaniu z BSC jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 134 514 PLN/QALY.

6 Wnioski końcowe

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych analiz dowodzą, że objęcie refundacją Nutilis Clear® u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie.

W modelu statycznym ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W modelu dynamicznym ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej, a zatem jest wyraźnie niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY. Zbieżność wyników w obu modelach ekonomicznych wskazuje na wiarygodność oszacowań użyteczności kosztowej. Podobne wyniki uzyskano w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz w przygotowanych dodatkowo scenariuszach analizy wrażliwości. Również probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała odporność modelu. Wykres krzywych akceptowalności wskazuje na niemal 100% prawdopodobieństwo, że Nutilis Clear® w porównaniu z BSC jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 134 514 PLN/QALY.

7 Aneks - prace włączone do analizy skuteczności klinicznej

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności (por. Tab. 42).

Tab. 42. Zestawienie badań wtórnych włączonych do przeglądu opracowań pierwotnych – analiza skuteczności.

Nr	Oznaczenie zbiorcze	Oznaczenie szczegółowe	Publikacja
1	Leonard	Leonard 2014	Leonard RJ, White C, McKenzie S, Belafsky PC. Effects of bolus rheology on aspiration in patients with Dysphagia. <i>J Acad Nutr Diet.</i> 2014 Apr;114(4):590-4.
2	Rofes	Rofes 2012	Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Diagnostic accuracy of the eating assessment tool and the volume-viscosity swallow test for clinical screening and assessment of oropharyngeal dysphagia. <i>Clin Nutr Suppl.</i> 2012;7(1):256.
3		Rofes 2012b	Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Therapeutic effect of xanthan gum-based thickener on swallowing function in patients with oropharyngeal dysphagia. <i>Clin Nutr Suppl.</i> 2012;7(1):257.
4		Rofes 2014a	Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Swanson J, Clavé P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014;39(10):1169-79.
5		Rofes 2014b	Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. <i>Neurogastroenterol Motil.</i> 2014;26(9):1256-65.
6	Steele	Steele 2015	Steele CM, Nagy A, Tapson M, Peladeau-Pigeon M, Wolkin T, Brady SL, Swigert N, Brinkman TK, Riquelme LF, Krisciunas GP, Langmore SE, Blumenfeld L. Prevalence of impaired swallowing with thin and gum-thickened barium stimuli. <i>Dysphagia.</i> 2015;30(5):659.
7	Vilardell	Vilardell 2016	Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia. <i>Dysphagia.</i> 2016;31(2):169-79.
8		Vilardell 2014	Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A comparative study between modified starch and xanthan gum thickeners in post-stroke oropharyngeal dysphagia. <i>Dysphagia.</i> 2014;29(6):791-2.

8 Aneks - konsultacje ekspertów klinicznych

W trakcie przygotowywania modelu ekonomicznego oraz jego parametryzacji korzystano z konsultacji dwóch ekspertów klinicznych z dziedziny neurologii, specjalizujących się w terapii pacjentów po udarze mózgu. Informacje uzyskano poprzez ustrukturyzowaną ankietę. Konsultacje prowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie poproszono ekspertów o wypełnieniu ankiety, uzyskane odpowiedzi zestawiono i porównano. W drugim etapie wyjaśniano wątpliwości i rozbieżności a następnie prowadzono konsultacje do osiągnięcia konsensusu między ekspertami.

9 Aneks - skrócona charakterystyka badań wykorzystanych do oszacowania parametrów klinicznych

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań klinicznych uwzględnionych w procesie parametryzacji modelu statycznego oraz dynamicznego analizy ekonomicznej.

Tab. 43. Skrócona charakterystyka badań wykorzystanych do oszacowania parametrów klinicznych.

Badanie	Rodzaj badania	Kraj/liczba ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe uwzględnione w parametryzacji modelu
Barer 1989	Analiza post-hoc wyników RCT	Wielka Brytania, więcej niż jeden ośrodek (nie sprecyzowano dokładnie)	357 pacjentów z udarem mózgu	Placebo vs. atenolol vs. propranolol	występowanie dysfagii
DePippo 1994	Prospektywne, obserwacyjne	USA, jeden ośrodek	139 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	wystąpienie zachtystowego zapalenia płuc
Jucha 2013	Analiza retrospektywna	Polska, 1 ośrodek	269 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	zgon
Katzen 2003	Analiza retrospektywna	USA, wiele ośrodków, pacjenci finansowani przez Medicare	11286 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	zgon
Mann 1999	Prospektywne, obserwacyjne, z zaślepieniem badaczy	Australia, jeden ośrodek	128 pacjentów z pierwszorazowym udarem mózgu, w ciągu ostatnich 7 dni	n.d.	wystąpienie zachtystowego zapalenia płuc
Pikus 2003	Analiza retrospektywna	USA, jeden ośrodek	381 pacjentów z zaburzeniami połykania	n.d.	wystąpienie zachtystowego zapalenia płuc
Reynolds 1998	Analiza retrospektywna	USA, jeden ośrodek	102 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	wystąpienie zachtystowego zapalenia płuc
Ryglewicz 1997	Analiza retrospektywna	Polska, wiele ośrodków	297 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	zgon
Sala 1998	Prospektywne, obserwacyjne	Hiszpania	187 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	wystąpienie zachtystowego zapalenia płuc; występowanie dysfagii
Smithard 1997	Prospektywne, obserwacyjne, z zaślepieniem badaczy	Wielka Brytania, jeden ośrodek	121 pacjentów z udarem mózgu przebyłym w ciągu ostatnich 24h	n.d.	występowanie dysfagii

Badanie	Rodzaj badania	Kraj/liczba ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe uwzględnione w parametryzacji modelu
Teasell 2002	Analiza retrospektywna	Wielka Brytania	20 pacjentów z udarem rdzenia kręgowego	n.d.	wystąpienie zachyłkowego zapalenia płuc
WHO MONICA 2003	Analiza retrospektywna	Polska, wiele ośrodków	2892 pacjentów z udarem mózgu	n.d.	zgon

n.d. - nie dotyczy

10 Aneks - przegląd użyteczności

10.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i opracowań wtórnych użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Przeglądem objęto bazę MEDLINE via PubMed i Cochrane Library. Przeszukiwanie baz przeprowadzono 02.10.2017 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 44, Tab. 45).

Ponadto przeprowadzono przeszukiwanie w bazie CEA Registry (<http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>). Słowa kluczowe oraz liczbę trafień przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 46).

Tab. 44. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd użyteczności stanów zdrowia – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eq 5d (Word variations have been searched)	3089
#2	eq5d (Word variations have been searched)	321
#3	valuation (Word variations have been searched)	3234
#4	QALY (Word variations have been searched)	4393
#5	utilit* (Word variations have been searched)	15472
#6	"Quality of Life" (Word variations have been searched)	61684
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	73759
#8	dysphag* (Word variations have been searched)	2930
#9	aspiration (Word variations have been searched)	5849
#10	pneumonia (Word variations have been searched)	11817
#11	pneumonitis (Word variations have been searched)	923
#12	#10 or #11	12164
#13	#9 and #12	1196
#14	swallowing (Word variations have been searched)	3040
#15	deglutition (Word variations have been searched)	981
#16	#14 or #15	3500
#17	disorder* (Word variations have been searched)	104201
#18	problem* (Word variations have been searched)	44786
#19	#17 or #18	135983
#20	#16 and #19	1600
#21	MeSH descriptor: [Deglutition Disorders] explode all trees	2386
#22	#8 or #13 or #20 or #21	6290
#23	stroke (Word variations have been searched)	50281

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	strokes (Word variations have been searched)	50281
#25	CVA (Word variations have been searched)	475
#26	CVAs (Word variations have been searched)	32
#27	Apoplexy (Word variations have been searched)	395
#28	Vascular (Word variations have been searched)	38089
#29	brain (Word variations have been searched)	41315
#30	#28 and #29	2907
#31	Cerebrovascular (Word variations have been searched)	15545
#32	#30 or #31	17331
#33	accident* (Word variations have been searched)	13472
#34	#32 and #33	7594
#35	cerebellum (Word variations have been searched)	971
#36	infarction (Word variations have been searched)	30030
#37	#29 or #35	41548
#38	#36 and #37	3391
#39	ischemia (Word variations have been searched)	14258
#40	#29 and #39	4809
#41	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #34 or #38 or #40	85474
#42	#7 and #22 and #41	243

Tab. 45. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – przegląd użyteczności stanów zdrowia – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#42	(#7 and #22 and #41)	188
#41	(#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #34 or #38 or #40)	1459206
#40	(#29 and #39)	73171
#39	ischemia	256846
#38	(#36 and #37)	35407
#37	(#29 or #35)	1742156
#36	infarction	279988
#35	cerebellum	82128
#34	(#32 and #33)	8343
#33	accident*	173510
#32	(#30 or #31)	202018
#31	Cerebrovascular	126536
#30	(#28 and #29)	96075
#29	brain	1737184
#28	Vascular	1196461
#27	Apoplexy	277607

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#26	CVAs	247
#25	CVA	277228
#24	strokes	280586
#23	stroke	275574
#22	(#8 or #13 or #20 or #21)	70596
#21	Deglutition Disorders[MeSH Terms]	47039
#20	(#16 and #19)	22050
#19	(#17 or #18)	2556042
#18	problem*	932461
#17	disorder*	1763858
#16	(#14 or #15)	34570
#15	deglutition	24940
#14	swallowing	34570
#13	(#9 and #12)	9923
#12	(#10 OR #11)	144904
#11	pneumonitis	144904
#10	pneumonia	136573
#9	aspiration	73862
#8	dysphag*	24160
#7	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6)	429651
#6	"Quality of Life"	259788
#5	utilit*	164991
#4	QALY	14034
#3	valuation	5078
#2	eq5d	378
#1	eq 5d	5378

Tab. 46. Słowa kluczowe przeszukiwania bazy CEA Registry – przegląd użyteczności stanów zdrowia – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.

Słowa kluczowe	Wynik
aspiration; Filter: Utility Weights	93
dysphagia; Filter: Utility Weights	21

Do przeglądu włączano analizy, przeprowadzone na populacji pacjentów z dysfagią, w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym przygotowanym na potrzeby niniejszej analizy. O ile to możliwe oszacowania użyteczności opierano na badaniach danych dotyczących pacjentów po udarze i z dysfagią.

Włączano opracowania wtórne i badania pierwotne, spełniające następujące kryteria:

- przedstawiono użyteczność przynajmniej jednego stanu zdrowia spośród:

- o dysfagii, o ile to możliwe sprecyzowanej jako dysfagia z aspiracją lub bez aspiracji,
 - o aspiracyjnego zapalenia płuc w przebiegu dysfagii;
- publikacja w języku angielskim lub polskim,
- jakość życia dotyczyła dorosłych pacjentów.

Wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- w których celem było oszacowanie kosztów efektywności/użyteczności diagnostyki dysfagii.

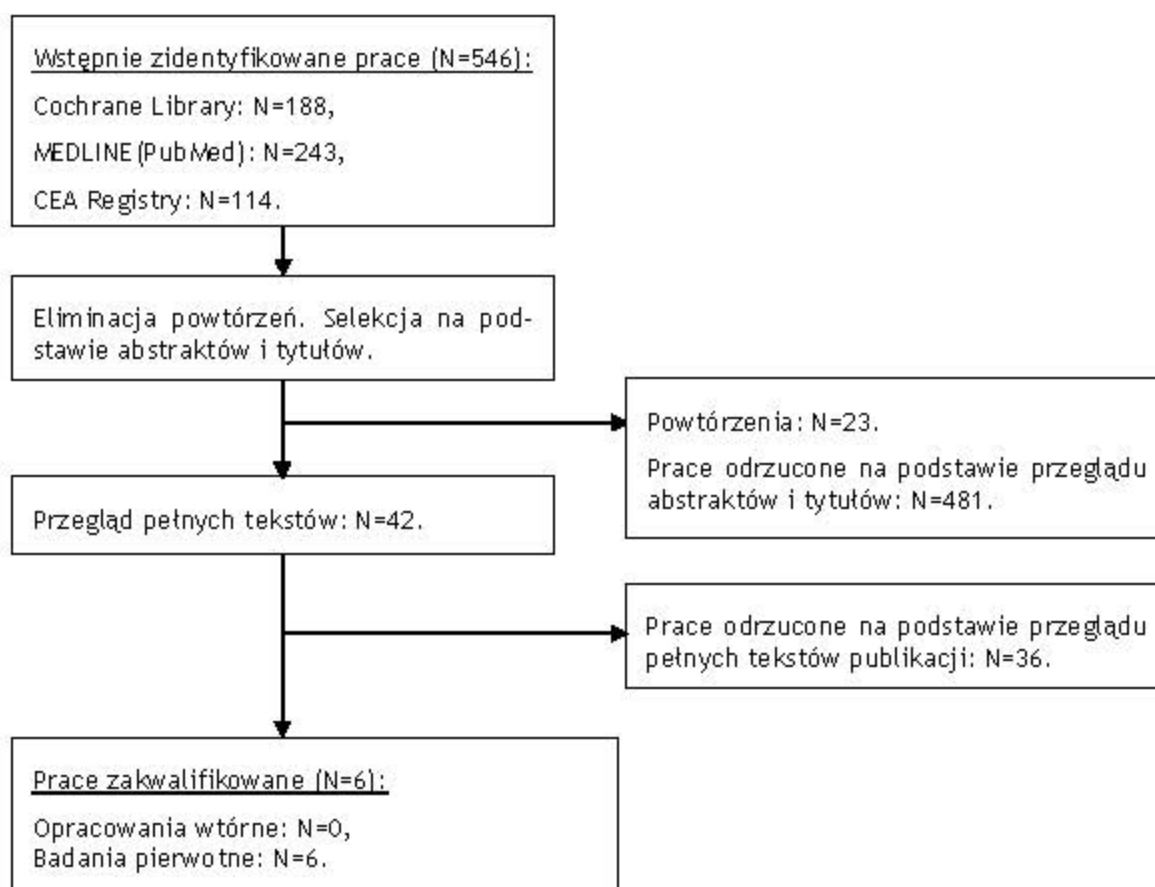
10.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dot. użyteczności stanów zdrowia oceniono wstępnie 546 abstraktów. Po wykluczeniu 23 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 42 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 10.1). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 36 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu użyteczności.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono sześć badań pierwotnych. Dwie publikacje dotyczyły użyteczności stanu zdrowia obejmującego pacjentów po udarze (Robinson 2011, Stum 2004). Jedna publikacja dotyczyła użyteczności stanu zdrowia pacjentów po udarze i doświadczających objawów dysfagii (Dennis 2005). Na podstawie ostatnich trzech publikacji szacowano z kolei użyteczność stanu zdrowia obejmującego zastosowanie terapii Nutilis Clear® u pacjentów doświadczających aspiracji (Robinson 2011, Ramaekers 2011, Wildi 2004).

Nie odnaleziono badań innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 13).

Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowia.



Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w tabelach poniżej (por. Tab. 47, Tab. 48).

Tab. 47. Zestawienie badań pierwotnych oraz wtórnych włączonych do przeglądu użyteczności – analiza ekonomiczna.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Dennis 2005	Dennis MS, Lewis SC, Warlow C, FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multi-centre randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2005;365(9461):764-72.
2	Mangen 2017	Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. <i>BMC Infect Dis</i> [Internet]. 2017. Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351062/
3	Ramaekers 2011	Ramaekers BLT, Joore MA, Grutters JPC, van den Ende P, Jong J de, Houben R, et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. <i>Oral Oncol</i> . 2011 Aug;47(8):768-74.
4	Robinson 2011	Robinson B. Quality of Life in Post-Stroke Patients with Dysphagia. An Honors Thesis Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Bachelor of Science in Nursing with Distinction. The Ohio State University College of Nursing. The Ohio State University. 2011.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Sturm 2004	Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RAL, Gilligan AK, Srikanth V, et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). <i>Stroke</i> . 2004;35(10):2340-5.
6	Wildi 204	Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2004 Jun;99(6):1044-9.

Tab. 48. Publikacje wykluczone z przeglądu użyteczności – analiza ekonomiczna.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bath PM, Scutt P, Love J, Clavé P, Cohen D, Dziewas R, et al. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Dysphagia in Subacute Stroke. <i>Stroke</i> . 2016;47(6):1562-70.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
2	Brandão DM da S, Nascimento JL da S, Vianna LG. Evaluation of functional capacity and quality of life of the elderly after ischemic stroke with and without dysphagia. <i>Revista da Associação Médica Brasileira</i> . 2009;55(6):738-43.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
3	Carlaw C, Finlayson H, Kathleen B, Tiffany V, Caroline M, Coney D, et al. A randomized controlled trial of a water protocol for clients with thin liquid dysphagia. <i>Dysphagia</i> . 2009;24(4):461.	Brak wyników badania. Rekord w rejestrze badań.
4	Carlaw C, Finlayson H, Beggs K, Visser T, Marcoux C, Coney D, et al. Outcomes of a Pilot Water Protocol Project in a Rehabilitation Setting. <i>Dysphagia</i> . 2012;27(3):297-306.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
5	Cheng IKY, Chan KMK, Wong CS, Cheung RTF. Preliminary evidence of the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on swallowing functions in post-stroke individuals with chronic dysphagia. <i>Int J Lang Commun Disord</i> . 2015;50(3):389-96.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
6	Cheng IKY, Chan KMK, Wong C-S, Li LSW, Chiu KMY, Cheung RTF, et al. Neuronavigated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic post-stroke dysphagia: A randomized controlled study. <i>J Rehabil Med</i> . 2017;49(6):475-81.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
7	ENOS. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing anti-hypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> . 2015;385(9968):617-28.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
8	French B, Thomas LH, Coupe J, McMahon NE, Connell L, Harrison J, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
9	Fryer CE, Luker JA, McDonnell MN, Hillier SL. Self-management programmes for quality of life in people with stroke. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
10	Gilbride JA, Spector S. Nutritional Considerations for the Stroke Patient with Dysphagia. <i>Top Stroke Rehabil</i> . 1996;3(3):51-68.	Brak danych dotyczących jakości życia.
11	Hong DG, Yoo DH. A comparison of the swallowing function and quality of life by oral intake level in stroke patients with dysphagia. <i>J Phys Ther Sci</i> . 2017;29(9):1552-4.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
12	Ickenstein GW, Riecker A, Höhlig C, Müller R, Becker U, Reichmann H, et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. <i>J Neurol.</i> 2010;257(9):1492-9.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
13	Kang Y, Lee H-S, Paik N-J, Kim W-S, Yang M. Evaluation of enteral formulas for nutrition, health, and quality of life among stroke patients. <i>Nutr Res Pract.</i> 2010;4(5):393-9.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
14	Kang J-H, Park R-Y, Lee S-J, Kim J-Y, Yoon S-R, Jung K-I. The Effect of Bedside Exercise Program on Stroke Patients with Dysphagia. <i>Ann Rehabil Med.</i> 2012;36(4):512-20.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
15	Khalidoun E, Woisard V, Verin E. Validation in French of the SWAL-QOL scale in patients with oropharyngeal dysphagia. <i>Gastroenterol Clin Biol.</i> 2009;33(3):167-71.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
16	Klinke ME, Wilson ME, Hafsteinsdóttir TB, Jónsdóttir H. Recognizing new perspectives in eating difficulties following stroke: a concept analysis. <i>Disabil Rehabil.</i> 2013;35(17):1491-500.	Brak danych dotyczących jakości życia.
17	Laver KE, Schoene D, Crotty M, George S, Lannin NA, Sherrington C. Telerehabilitation services for stroke. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
18	Lemmens J, Bours GJJW, Limburg M, Beurskens AJHM. The feasibility and test-retest reliability of the Dutch Swal-Qol adapted interview version for dysphagic patients with communicative and/or cognitive problems. <i>Qual Life Res.</i> 2013;22(4):891-5.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
19	McCurtin A, Healy C, Kelly L, Murphy F, Ryan J, Walsh J. Plugging the patient evidence gap: what patients with swallowing disorders post-stroke say about thickened liquids. <i>Int J Lang Commun Disord.</i> 2017 Jun 16; [Internet].	Brak danych dotyczących jakości życia.
20	Perry A, Lee SH, Cotton S, Kennedy C. Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
21	Pontes ÉS, Amaral AK de FJ do, Rêgo FLC do, Azevedo EHM, Silva POC, Pontes ÉS, et al. Quality of life in swallowing of the elderly patients affected by stroke. <i>Arquivos de Gastroenterologia.</i> 2017;54(1):27-32.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
22	Pooyania S, Vandurme L, Daun R, Buchel C. Effects of a Free Water Protocol on Inpatients in a Neuro-Rehabilitation Setting. <i>Open Journal of Therapy and Rehabilitation.</i> 2015;03(04):132-8.	Brak danych dotyczących jakości życia.
23	Qu S-H, Li M, Liang J-P, Su Z-Z, Chen S-Q, He X-G. Laryngotracheal Closure and Cricopharyngeal Myotomy for Intractable Aspiration and Dysphagia Secondary to Cerebrovascular Accident. <i>ORL.</i> 2009;71(6):299-304.	Brak danych dotyczących jakości życia.
24	Robbins J, Kays SA, Gangnon RE, Hind JA, Hewitt AL, Gentry LR, et al. The effects of lingual exercise in stroke patients with dysphagia. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 2007;88(2):150-8.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
25	Rodrigue N, Côté R, Kirsch C, Germain C, Couturier C, Fraser R. Meeting the nutritional needs of patients with severe dysphagia following a stroke: an interdisciplinary approach. <i>Axone.</i> 2002;23(3):31-7.	Brak pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
26	Sanders H, Newall S, Norton B, Holmes GT. Gastrostomy feeding in the elderly after acute dysphagic stroke. <i>J Nutr Health Aging.</i> 2000;4(1):58-60.	Brak pełnego tekstu
27	Schimmel M, Ono T, Lam OLT, Müller F. Oro-facial impairment in stroke patients. <i>J Oral Rehabil.</i> 2017;44(4):313-26.	Brak danych dotyczących jakości życia.
28	Smithard D, Dias R. Subjective swallowing difficulties following stroke: a questionnaire survey. <i>Clin Rehabil.</i> 1997;11(4):350-2.	Brak danych dotyczących jakości życia.
29	Swan K, Speyer R, Heijnen BJ, Wagg B, Cordier R. Living with oropharyngeal dysphagia: effects of bolus modification on health-related quality of life--a systematic review. <i>Qual Life Res.</i> 2015;24(10):2447-56.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
30	Tran P, Mannen J. Improving oral healthcare: improving the quality of life for patients after a stroke. <i>Spec Care Dentist.</i> 2009;29(5):218-21.	Brak danych dotyczących jakości życia.
31	Verin E, Maltete D, Ouahchi Y, Marie J-P, Hannequin D, Massardier EG, et al. Submental sensitive transcutaneous electrical stimulation (SSTES) at home in neurogenic oropharyngeal dysphagia: A pilot study. <i>Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.</i> 2011;54(6):366-75.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
32	Xia W, Zheng C, Lei Q, Tang Z, Hua Q, Zhang Y, et al. Treatment of post-stroke dysphagia by vitalstim therapy coupled with conventional swallowing training. <i>J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.</i> 2011;31(1):73-6.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
33	Xia W, Zheng C, Zhu S, Tang Z. Does the addition of specific acupuncture to standard swallowing training improve outcomes in patients with dysphagia after stroke? a randomized controlled trial. <i>Clin Rehabil.</i> 2016;30(3):237-46.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
34	Xiao Y, Luo M, Wang J, Luo H. Inspiratory muscle training for the recovery of function after stroke. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;(5):CD009360	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.
35	Zhang M, Tao T, Zhang Z-B, Zhu X, Fan W-G, Pu L-J, et al. Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Patients With Dysphagia With Medullary Infarction. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 2016;97(3):355-62.	Brak danych dotyczących jakości życia.
36	Zhang C, Bian J, Meng Z, Meng L, Ren X, Wang Z, et al. Tongguan Liqiao acupuncture therapy improves dysphagia after brainstem stroke. <i>Neural Regen Res.</i> 2016;11(2):285-91.	Brak szczegółowych wyników dla ocenianych stanów zdrowia.

10.3 Omówienie włączonych badań

10.3.1 Dennis 2005

Publikacja stanowi kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniano jakość życia pacjentów z dysfagią, korzystających z różnych form żywienia.

Do badania włączano pacjentów po udarze mózgu (pierwszym lub kolejnym) przebyłym w ciągu ostatnich 7 dni, w przypadku których lekarze nie byli pewni jaka forma żywienia będzie optymalna dla pacjenta.

Do badania Dennis 2005 włączono 859 pacjentów po udarze mózgu, u których dodatkowo zdiagnozowano dysfagię. U 430 pacjentów zastosowano zalecenie unikania żywienia dojel-

towego, u kolejnych 429 pacjentów zastosowano wczesne żywienie dojelitowe. W ramach sztucznego żywienia u 159 stosowano żywienie przy pomocy zgłębnika nosowo-żołądkowego, u kolejnych 162 pacjentów stosowano sondę żołądkowo przeprowadzoną przez powłoki brzuszne (PEG).

Jakość życia pacjentów oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EUROQoL (nie sprecyzowano dokładnie). W badaniu przedstawiono skumulowane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (jakość życia pacjentów, którzy zmarli w trakcie okresu obserwacji ustalono jako 0) oraz dla pacjentów, którzy żyli na koniec okresu obserwacji. Jakość życia pacjentów kamionych doustnie była nieznacznie wyższa (0,15) od jakości życia pacjentów przyjmujących pokarmy z użyciem sond (0,08).

10.3.2 Mangel 2017

Publikacja Mangel 2017 stanowi zagnieżdżoną analizę danych zebranych w trakcie randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną. W badaniu oceniano skuteczność 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom w grupie osób powyżej 65 r.ż.

Jakość życia pacjentów oceniano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L oraz SF-36. W analizie wyników jakości życia uwzględnione dane zebrane dla 562 pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc oraz 1 145 pacjentów, u których nie wystąpiło zapalenie płuc.

Szacowany spadek użyteczności spowodowany wystąpieniem zapalenia płuc wyniósł 0,13. Śmiertelność była wyższa wśród pacjentów, którzy doświadczyli zapalenia płuc i wyniosła 8,4% w ciągu jednego roku obserwacji w porównaniu z 1,2% wśród pacjentów, którzy przebyli zapalenie płuc. Jakość życia pacjentów, którzy przebyli zapalenie płuc była istotnie niższa od jakości życia pacjentów, u których nie wystąpiło zapalenie płuc. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w jakości życia pacjentów z zapaleniem płuc, u których chorobę potwierdzono radiologicznie w porównaniu z pacjentami, u których nie wykonano radiologicznego potwierdzenia diagnozy.

W ramach analizy wrażliwości testowano maksymalną i minimalną wartość dekrementu oszacowaną w badaniu Mangel 2017, które wyniosły odpowiednio 0,15 i 0,10.

10.3.3 Ramaekers 2011

Celem badania Ramaekers 2011 była ocena użyteczności stanu zdrowia, którą prowadzono z użyciem kwestionariusza EQ-5D. Do badania włączono 396 dorosłych pacjentów z nowotworem głowy lub szyi. U wszystkich pacjentów przeprowadzono kliniczną ocenę zaawansowania nowotworu oraz nasilenia dysfagii. Dysfagię oceniano w skali punktowej, w której: 0 - oznacza brak dysfagii/aspiracji; 1 - dysfagię przy spożyciu pokarmów stałych; 2 - dysfagię przy spożyciu pokarmów półstałych (papkowatych); 3 - dysfagię przy spożyciu płynów; 4 - dysfagię/aspirację śliny. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 63,2.

Do niniejszej analizy włączono jedynie pacjentów z najwyższym nasileniem (nasilenie 3. stopnia wg skali RTOG) kserostomii, gdyż tylko w tej grupie zidentyfikowano pacjentów o wszystkich możliwych stopniach nasilenia dysfagii.

Nasilenie objawów dysfagii wiązało się z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia pacjentów.

10.3.4 Robinson 2011

Publikacja stanowi pracę licencjacką, przygotowaną na podstawie wyników fazy wstępnej kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją. W badaniu oceniano wpływ protokołu pogłębionej higieny jamy ustnej w porównaniu z opieką standardową u pacjentów po udarze.

W analizie Robinson 2011 do oceny jakości życia pacjentów korzystano z kwestionariusza SWAL-QoL, dedykowanego do oceny jakości życia pacjentów z dysfagią ustno-gardłową (ang. *oropharyngeal dysphagia*). Przy pomocy kwestionariusza SWAL-QoL oceniane są następujące obszary jakości życia pacjentów: obciążenie dysfagią, czas trwania jedzenia, potrzeba jedzenia, częstotliwość objawów, wybór posiłków, komunikacja, zdrowie psychiczne, zmęczenie i senność.

Do analizy wyników Robinson 2011 włączano dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z diagnozą dysfagii. W badaniu przedstawiono wyniki oddzielnie dla pacjentów z aspiracją oraz bez aspiracji, na podstawie, których możliwe było oszacowanie wartości względnej użyteczności w grupie pacjentów, u których stosuje się modyfikację konsystencji pokarmu z uwagi na fakt, iż ogranicza ona występowanie aspiracji u pacjentów.

Występowanie aspiracji u pacjentów, wiązało się z obniżeniem ich jakości życia. Istotne statystycznie różnice między grupami pacjentów obserwowano dla not raportowanych w obszarze komunikacji. Ponadto różnice bliskie IS notowano w obszarze zdrowia psychicznego. W badaniu raportowano również wyniki w podziale na poziom obciążenia dysfagią, tj. oddzielnie dla pacjentów z łagodną dysfagią oraz umiarkowaną lub ciężką dysfagią. Istotne statystycznie różnice między grupami pacjentów obserwowano dla not raportowanych w obszarze potrzeby jedzenia, komunikacji i zdrowia psychicznego.

10.3.5 Sturm 2004

Publikacja stanowi kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniano jakość życia pacjentów po udarze. W badaniu korzystano z narzędzia AQoL (Assessment of Quality of Life) do oceny jakości życia pacjentów. Do analizy włączono 225 pacjentów, których jakość życia oceniana była w następujących obszarach: niepełnosprawność, zaburzenia ruchu, depresja, lęk, życie codzienne i powtórny udar mózgu po 2 latach. Po dwóch latach powtórnie prowadzono wywiad kwestionariuszowy wśród pacjentów i w przypadku utrzymania się u pacjenta zaburzeń poznawczych lub dysfajzi, do analizy włączano wyniki ostatniego z wywiadów (proxy). W publikacji wyznaczono użyteczność stanu zdrowia dla pacjentów, którzy przeżyli przynajmniej dwa lata od udaru.

Czynniki występujące podczas wystąpienia udaru mózgu, które niezależnie od siebie przewidywały HRQoL w ciągu 2 lat od udaru obejmowały: wiek, płeć żeńską, początkowy wynik NIHSS, zaniedbanie i niski status socjoekonomiczny. Średnią użyteczność mierzoną wyłącznie u pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji w badaniu oszacowano na poziomie 0,47. Wysoki odsetek pacjentów doświadczał bardzo niskiej jakości życia. Interwencje mające na celu ograniczenie niepełnosprawności pacjentów oraz poprawę ich nastroju mogą mieć korzystny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów po udarze.

10.3.6 Wildi 2004

Celem badania Wildi 2004 była ocena użyteczności stanu zdrowia, którą prowadzono z użyciem trzech metod: TTO (ang. *time trade-off*), VAS (ang. *visual analog scale*) i EQ-5D. Do badania włączono 50 dorosłych pacjentów z rakiem przełyku, których poproszono o ocenę swojego stanu zdrowia. U wszystkich pacjentów przeprowadzono kliniczną ocenę zaawansowania nowotworu oraz nasilenia dysfagii. Dysfagię oceniano w skali punktowej, w której: 0 - oznacza brak dysfagii/aspiracji; 1 - dysfagię przy spożyciu pokarmów stałych; 2 - dysfagię przy spożyciu pokarmów półstałych (papkowatych); 3 - dysfagię przy spożyciu płynów; 4 - dysfagię/aspirację śliny. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 63,58.

Nasilenie objawów dysfagii wiązało się z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia pacjentów we wszystkich zastosowanych metodach oceny użyteczności stanu zdrowia.

11 Aneks - przegląd analiz ekonomicznych

11.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie istniejących analiz ekonomicznych. Przeglądem objęto bazę MEDLINE via PubMed i Cochrane Library. Przeszukiwanie baz przeprowadzono 02.10.2017 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 49, Tab. 50).

Tab. 49. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd analiz ekonomicznych – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	dysphag* (Word variations have been searched)	2930
#2	aspiration (Word variations have been searched)	5849
#3	pneumonia (Word variations have been searched)	11817
#4	pneumonitis (Word variations have been searched)	923
#5	#3 or #4	12164
#6	#2 and #5	1196
#7	swallowing (Word variations have been searched)	3040
#8	deglutition (Word variations have been searched)	981
#9	#7 or #8	3500
#10	disorder* (Word variations have been searched)	104201
#11	problem* (Word variations have been searched)	44786
#12	#10 or #11	135983
#13	#9 and #12	1600
#14	MeSH descriptor: [Deglutition Disorders] explode all trees	2386
#15	#1 or #6 or #13 or #14	6290
#16	stroke (Word variations have been searched)	50281
#17	strokes (Word variations have been searched)	50281
#18	CVA (Word variations have been searched)	475
#19	CVAs (Word variations have been searched)	32
#20	Apoplexy (Word variations have been searched)	395
#21	Vascular (Word variations have been searched)	38089
#22	brain (Word variations have been searched)	41315
#23	#21 and #22	2907
#24	Cerebrovascular (Word variations have been searched)	15545
#25	#23 or #24	17331
#26	accident* (Word variations have been searched)	13472
#27	#25 and #26	7594
#28	cerebellum (Word variations have been searched)	971

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#29	infarction (Word variations have been searched)	30030
#30	#22 or #28	41548
#31	#29 and #30	3391
#32	ischemia (Word variations have been searched)	14258
#33	#22 and #32	4809
#34	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #27 or #31 or #33	85474
#35	MeSH descriptor: [Models, Economic] explode all trees	2024
#36	Models, Economic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3699
#37	economic analysis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9267
#38	economic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13028
#39	cost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56344
#40	costs:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56344
#41	pharmacoeconomic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	547
#42	#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	60415
#43	#34 and #15 and #42	84

Tab. 50. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – przegląd analiz ekonomicznych – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#42	(#15 and #34 and #41)	108
#41	(#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40)	664209
#40	pharmacoeconomic[Text Word]	2594
#39	costs[Text Word]	230446
#38	cost[Text Word]	423669
#37	economic[Text Word]	195636
#36	economic analysis[Text Word]	4146
#35	Models, Economic[MeSH Terms]	12683
#34	(#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #27 or #31 or #33)	1459206
#33	(#22 and #32)	73171
#32	ischemia	256846
#31	(#29 and #30)	35407
#30	(#22 or #28)	1742156
#29	infarction	279988
#28	cerebellum	82128
#27	(#25 and #26)	8343
#26	accident*	173510
#25	(#23 or #24)	202018
#24	Cerebrovascular	126536
#23	(#21 and #22)	96075

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#22	brain	1737184
#21	Vascular	1196461
#20	Apoplexy	277607
#19	CVAs	247
#18	CVA	277228
#17	strokes	280586
#16	stroke	275574
#15	(#1 or #6 or #13 or #14)	70596
#14	Deglutition Disorders[MeSH Terms]	47039
#13	(#9 and #12)	22050
#12	(#10 or #11)	2556042
#11	problem*	932461
#10	disorder*	1763858
#9	(#7 or #8)	34570
#8	deglutition	24940
#7	swallowing	34570
#6	(#2 and #5)	9923
#5	(#3 OR #4)	144904
#4	pneumonitis	144904
#3	pneumonia	136573
#2	aspiration	73862
#1	dysphag*	24160

Do przeglądu włączano analizy, przeprowadzone na populacji pacjentów z dysfagią.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

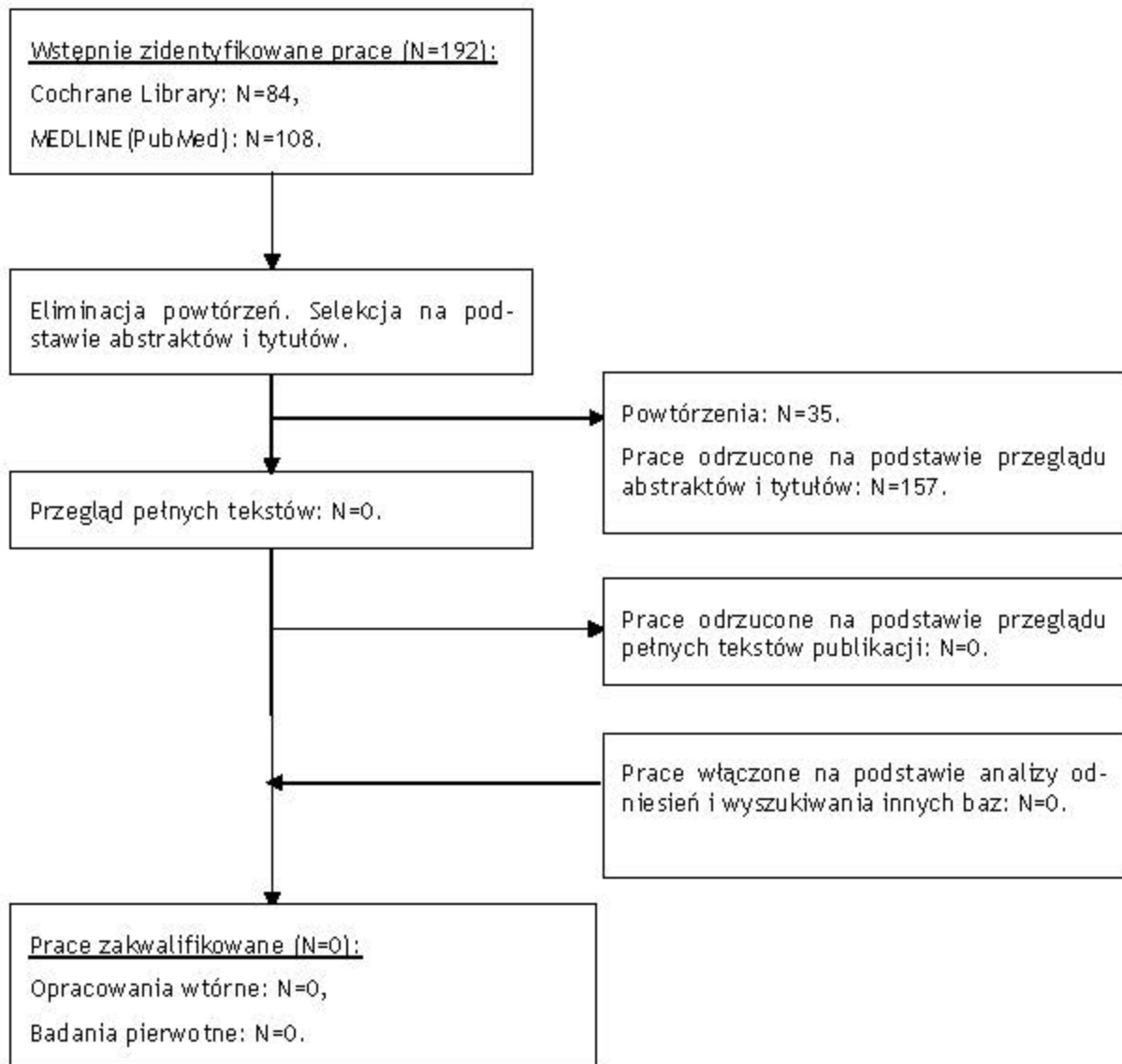
- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca modyfikacji konsystencji pokarmów,
- u dorosłych pacjentów po udarze mózgu z rozpoznaniem dysfagii,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

11.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 192 abstrakty. Po wykluczeniu 35 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, nie zidentyfikowano jakichkolwiek prac, których pełne teksty można by poddać szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 11.1). Zatem nie zidentyfikowano jakichkolwiek publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych.

Nie odnaleziono badań również innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 14).

Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Zatem nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych.

12 Aneks - omówienie załączonych plików MS Excel

12.1 Plik Nutilis_CUA_BIA_2017.12.22.xlsm

Plik zawiera analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet dla porównania użyteczności-kosztowej Nutilis Clear® z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Opis funkcji analizy wpływu na budżet przedstawiono odrębnie.

Plik zawiera następujące arkusze, które pokrótce opisano poniżej.

- Arkusze odkryte:
 - *Results_AE*. Arkusz wynikowy pozwalający na wywołanie wyników poszczególnych wariantów analizy użyteczności kosztów (oraz analizy wpływu na budżet). Wyniki modelu dynamicznego przedstawiono w obszarze oznaczonym „Dynamic model”, a wyniki modelu statycznego w obszarze oznaczonym „Static model”. Komórka D4 pozwala na wybranie wariantu analizy w modelu dynamicznym. Użytkownik może wybrać pomiędzy analizą podstawową modelu dynamicznego oraz sześcioma wariantami analizy wrażliwości. Ponadto arkusz pozwala na wybranie perspektywy prowadzenia analizy ekonomicznej (zarówno w modelu dynamicznym jak i statycznym), tj. perspektywy płatnika publicznego, perspektywy pacjenta lub perspektywy wspólnej płatników - komórka D5.
 - *PSA*. Arkusz analizy wrażliwości. Przypisano do niego dwa makra uruchamiane umieszczonymi w arkuszu przyciskami: „Perform PSA” i „Perform one way SA”. Arkusz pozwala na przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości badającej wartości skrajne dla analizowanych parametrów. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawione są w postaci wykresu rozrzutu oraz wykresu krzywej akceptowalności. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawione są w postaci wykresu tomado. Wyniki analiz wrażliwości są automatycznie aktualizowane po uruchomieniu każdego z makr. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - *Model_scheme*. Zawiera graficzny schemat modelu ekonomicznego.
 - *Model*. W arkuszu zaimplementowano model dynamiczny analizy ekonomicznej, w którym uwzględniono wszystkie zaprojektowane w modelu stany zdrowotne oraz przejścia między nimi, zgodnie ze schematem przedstawionym w arkuszu *Model-scheme*. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - *Param_used*. Arkusz zawiera zestawienie aktualnie używanych parametrów modelu w podziale na parametry zależne od czasu („Time independent parameters”) i parametry niezależne od czasu („Time independent parameters”). Modyfikacja wariantu analizy w arkuszu *Results_AE* automatycznie

aktualizuje zestaw parametrów wejściowych dla każdego wariantu obliczeń. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.

- o *Static_AE*. W arkuszu zaimplementowano model statyczny analizy ekonomicznej oraz makra pozwalające na przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości badającej wartości skrajne dla analizowanych parametrów. Makra uruchamiane mogą być przy pomocy zamieszczonych w arkuszu przycisków: „Perform PSA (static model)” oraz „Perform one way SA (static model)”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawione są w postaci wykresu rozrzutu oraz wykresu krzywej akceptowalności. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawione są w postaci wykresu tornado. Wyniki analiz wrażliwości są automatycznie aktualizowane po uruchomieniu każdego z makr. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
- o *BIA*. Opis zostanie przedstawiony w dokumencie analizy wpływu na budżet.
- Arkusze ukryte:
 - o *threshold_price*. Arkusz pozwala na oszacowanie progowej ceny zbytu netto Nutilis Clear® przy uwzględnieniu zmienności marży detalicznej w zależności od ceny analizowanego produktu. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - o *Parameters_database*. Arkusz zawiera bazę danych parametrów modelu. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - o *dist*. Arkusz zawiera parametry włączone analizy wrażliwości oraz zakładanych rozkład prawdopodobieństwa ich wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości w modelu dynamicznym i statyczny. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - o *p(dysph_resolution)*. W arkuszu modelowano dynamikę ustępowania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - o *p(pneumonia)*. W arkuszu szacowano ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - o *survival*. W arkuszu szacowano dalsze przeżycie pacjentów po upływie jednego roku od wystąpienia udaru mózgu. Oszacowania są podstawą scenariusza analizy wrażliwości obejmującego oszacowania w horyzoncie dożywotnim. Arkusz przeznaczony jest dla użytkowników zaawansowanych.
 - o *dist_labs*. Arkusz zawiera opis zastosowanych rozkładów prawdopodobieństwa oraz ich parametrów stosowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu ekonomicznego - model dynamiczny.	28
Rys. 2. Przebieg naturalny dysfagii, interpolacja metodą regresji liniowej.	30
Rys. 3. Charakterystyka występowania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu w czasie... 31	
Rys. 4. Charakterystyka śmiertelności w populacji pacjentów po udarze mózgu na podstawie wyników badania Jucha 2013.	37
Rys. 5. Charakterystyka użyteczności stanu zdrowia w kohorcie pacjentów po udarze mózgu (opr. własne na podstawie Sturm 2004).	42
Rys. 6. Oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów po udarze mózgu. Opracowanie własne na podstawie Boysen 2009.	47
Rys. 7. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. BSC. Model statyczny (kolorem niebieskim oznaczono wartości obliczone na podstawie minimalnej wartości parametru; kolorem żółtym oznaczono wartości obliczone na podstawie maksymalnej wartości parametru).	51
Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model statyczny.	54
Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model statyczny.	54
Rys. 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. BSC z perspektywy wspólnej płatników. Model dynamiczny (kolorem niebieskim oznaczono wartości obliczone na podstawie minimalnej wartości parametru; kolorem żółtym oznaczono wartości obliczone na podstawie maksymalnej wartości parametru).	56
Rys. 11. Wykres rozrzutu dla porównania badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model dynamiczny.	64
Rys. 12. Krzywa akceptowalności dla badanej technologii vs BSC z perspektywy wspólnej płatników - model dynamiczny.	64
Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowia.	78
Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	88

Spis tabel

Tab. 1. Dzielne zużycie Nutilis Clear® w zależności od stosowanej konsystencji pokarmów.	13
Tab. 2. Ceny rozważanego preparatu.	13
Tab. 3. Kwalifikacja Nutilis Clear® do poziomu odpłatności.	14
Tab. 4. Występowanie zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze na podstawie badania DePippo 1994.	17
Tab. 5. Jakość życia pacjentów po udarze mózgu z dysfagią oraz z lub bez aspiracji (Robinson 2011).	19
Tab. 6. Wartość inkrementalna wzrostu użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z dysfagią bez aspiracji w porównaniu ze stanem zdrowia obejmującym dysfagię z aspiracją.	20
Tab. 7. Podsumowanie użyteczności stanów zdrowia (w ujęciu rocznym).	21
Tab. 8. Tygodniowe koszty Nutilis Clear®.	22
Tab. 9. Koszty leczenia zachłystowego zapalenia płuc (NFZ 71/2016/DSOZ).	23
Tab. 10. Wycena punktu wg NFZ na podstawie jednostki medycznej z najwyższym kontraktem.	23
Tab. 11. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej - model statyczny.	24
Tab. 12. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - model statyczny.	25
Tab. 13. Tygodniowe koszty Nutilis Clear®.	25
Tab. 14. Liczba pacjentów po udarze mózgu z rozpoznaniem dysfagii w czasie, wg Barer 1989, Smithard 1997.	29
Tab. 15. Naturalny przebieg dysfagii u pacjentów po udarze mózgu oraz tygodniowe prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii w czasie.	31
Tab. 16. Ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwierdzono dysfagii, w odnalezionych publikacjach źródłowych.	33
Tab. 17. Oszacowanie tygodniowego współczynnika zapadalności na zachłystowe zapalenie płuc u pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwierdzono dysfagii, w horyzoncie jednego tygodnia.	34
Tab. 18. Oszacowanie ryzyka wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu, u których nie stwierdzono dysfagii, w horyzoncie jednego tygodnia.	34
Tab. 19. Ryzyko względne wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią, lecz bez aspiracji.	35
Tab. 20. Ryzyko względne wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią i z aspiracją.	35
Tab. 21. Tygodniowe ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze mózgu.	36

Tab. 22. Skumulowana śmiertelność oraz ryzyko zgonu w kolejnych tygodniach w populacji pacjentów z udarem mózgu na podstawie publikacji Jucha 2013.....	37
Tab. 23. Ryzyko nasilenia dysfagii na podstawie badania Sala 1998.	39
Tab. 24. Prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii u pacjentów po udarze ($P_{dysf \rightarrow brak\ dysf}$) w czasie (T); na podstawie Barer 1989, Smithard 1997.....	40
Tab. 25. Podsumowanie pozostałych parametrów modelu ekonomicznego.	40
Tab. 26. Podsumowanie wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych w analizie ekonomicznej.	42
Tab. 27. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	43
Tab. 28. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	45
Tab. 29. Struktura diagnoz z zastosowaniem testu GUSS oraz metod instrumentalnych na podstawie Trapl 2007 i Wamecke 2017.....	46
Tab. 30. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - model dynamiczny.	46
Tab. 31. Wyniki analizy podstawowej vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY - model statyczny.....	50
Tab. 32. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienne zużycie Nutilis Clear® vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model statyczny).....	52
Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej koszty leczenia zachyłstowego zapalenia płuc vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model statyczny). ...	53
Tab. 34. Wyniki analizy podstawowej vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY - model dynamiczny.	55
Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej wartość predykcijną dodatnią testu GUSS vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).....	57
Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości obejmującej analizę efektywności kosztów vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).....	58
Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej dożywni horyzont analizy vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).	59
Tab. 38. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienne ryzyko zgonu pacjentów po udarze mózgu vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).	60
Tab. 39. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej brak monitorowania dysfagii u pacjentów vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).	61
Tab. 40. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienną wycenę kosztów leczenia zachyłstowego zapalenia płuc vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).	62
Tab. 41. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej odmienne zużycie Nutilis Clear® vs BSC. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY (model dynamiczny).....	63
Tab. 42. Zestawienie badań wtórnych włączonych do przeglądu opracowań pierwotnych – analiza skuteczności.	69
Tab. 43. Skrócona charakterystyka badań wykorzystanych do oszacowania parametrów klinicznych.....	72

Tab. 44. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd użyteczności stanów zdrowia – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.	74
Tab. 45. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – przegląd użyteczności stanów zdrowia – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.	75
Tab. 46. Słowa kluczowe przeszukiwania bazy CEA Registry – przegląd użyteczności stanów zdrowia – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.	76
Tab. 47. Zestawienie badań pierwotnych oraz wtórych włączonych do przeglądu użyteczności – analiza ekonomiczna.	78
Tab. 48. Publikacje wykluczone z przeglądu użyteczności – analiza ekonomiczna.	79
Tab. 49. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd analiz ekonomicznych – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.	85
Tab. 50. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – przegląd analiz ekonomicznych – data ostatniego przeszukiwania: 2 października 2017 r.	86

Bibliografia

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Barer 1989** Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1989;52(2):236-41.
- Boysen 2009** Boysen G, Marott JL, Grønbaek M, Hassanpour H, Truelsen T. Long-Term Survival after Stroke: 30 Years of Follow-Up in a Cohort, the Copenhagen City Heart Study. *NED.* 2009;33(3):254-60.
- Dennis 2005** Dennis MS, Lewis SC, Warlow C, FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9461):764-72.
- DePippo 1994** DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. The Burke dysphagia screening test: validation of its use in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(12):1284-6.
- DGEM 2013** Wirth R, Smoliner C, Jäger M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med.* 2013;5:14.
- NFZ DSOZ/2017/62** Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Eslick 2008** Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(10):971-9.
- ESSD 2012** ESSD Position Statements: Screening, diagnosis and treatment of oropharyngeal dysphagia in stroke patients. Precongress Course on Oropharyngeal Dysphagia in Stroke Patients, 2 nd ESSD Congress, Barcelona 25 October 2012
- Falsetti 2009** Falsetti P, Acciai C, Palilla R, Bosi M, Carpinteri F, Zingarelli A, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18(5):329-35.
- Garcia 2005** Garcia JM, Chambers E, Molander M. Thickened liquids: practice patterns of speech-language pathologists. *Am J Speech Lang Pathol.* 2005;14(1):4-13.
- Garcia-Peris 2007** García-Peris P, Parón L, Velasco C, de la Cuerda C, Cambor M, Bretón I, Herencia H, Verdaguer J, Navarro C, Clave P. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: impact on quality of life. *Clin. Nutr.* 2007; 26: 710-717.
- Gordon 1987** Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6595):411-4.
- Gottlieb 1996** Gottlieb D, Kipnis M, Sister E, Vardi Y, Brill S. Validation of the 50 ml3 drinking test for evaluation of post-stroke dysphagia. *Disabil Rehabil.* 1996;18(10):529-32.
- Greenberger 2012** Gastroenterologia, hepatologia i endoskopia Tom I-II, red. NJ. Greenberger, R.S. Blumberg, R. Burakoff. Redakcja naukowa wydania polskiego: B. Skrzydło-Radomańska, Warszawa 2012

Jucha 2013	Jucha R. Zapadalność i śmiertelność z powodu udaru mózgu w populacji powiatu krośnieńskiego i miasta Krosna. <i>Prz Lek.</i> 2013;70(4):191-4.
Katzan 2003	Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. <i>Neurology.</i> 2003;60(4):620-5.
PTN 2017	Kłęk S, Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, Gajewska D, Karbowniczek A, Kimber-Dziwisz L, Ryglewicz D, Sarzyńska-Długosz I, Sienkiewicz-Jarosz H, Sobów T, Stawek J. Leczenie żywieniowe w neurologii – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. <i>Polski Przegląd Neurologiczny.</i> 2017; 3(13):106-19.
Leonard 2014	Leonard RJ, White C, McKenzie S, Belafsky PC. Effects of bolus rheology on aspiration in patients with Dysphagia. <i>J Acad Nutr Diet.</i> 2014;114(4):590-4.
Mangen 2017	Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. <i>BMC Infect Dis.</i> 2017;17. Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351062/
Mann 1999	Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. <i>Stroke.</i> 1999;30(4):744-8.
NSF 2013	National Stroke Foundation. <i>Clinical Guidelines for Stroke Management 2010.</i> Melbourne, Australia.
Olsen 2003	Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P, European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2003;16(4):311-37.
Pikus 2003	Pikus L, Levine MS, Yang YX, et al. Video fluoroscopic studies of swallowing dysfunction and the relative risk of pneumonia. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2003;180:1613-1616.
POL-MONICA 2002	Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. <i>Stroke.</i> 2003;34(8):1833-40.
Ramaekers 2011	Ramaekers BLT, Joore MA, Grutters JPC, van den Ende P, Jong J de, Houben R, et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. <i>Oral Oncol.</i> 2011;47(8):768-74.
Reynolds 1998	Reynolds PS, Gilbert L, Good DC, Knappertz VA, Crenshaw C, Wayne SL, et al. Pneumonia in Dysphagic Stroke Patients: Effect on Outcomes and Identification of High Risk Patients. <i>Journal of Neurologic Rehabilitation.</i> 1998;12(1):15-21.
Robinson 2011	Robinson B. Quality of Life in Post-Stroke Patients with Dysphagia. An Honors Thesis Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Bachelor of Science in Nursing with Distinction. The Ohio State University College of Nursing. The Ohio State University. 2011.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rozporządzenie MZ 2015	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich (Dz. U. z 2014 r. poz. 319), z uwzględnieniem zmian wprowadzonych rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie recept lekarskich (Dz. U. poz. 1239).

- Ryglewicz 1997** Ryglewicz D, Barańska-Gieruszczak M, Lechowicz W, Hier DB. High case-fatality rates in the Warsaw stroke registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1997;6(6):421-5.
- Sala 1998** Sala R, Muntó MJ, de la Calle J, Preciado I, Miralles T, Cortés A, et al. Alteraciones de la deglución en el accidente cerebrovascular: incidencia, historia natural y repercusiones sobre el estado nutricional, la morbilidad y la mortalidad [Swallowing changes in cerebrovascular accidents: incidence, natural history, and repercussions on the nutritional status, morbidity, and mortality]. *Rev Neurol.* 1998;27(159):759-66.
- Smithard 1996** Smithard DG, O'Neill PA, Parks C, Morris J. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke.* 1996;27(7):1200-4.
- Smithard 1997** Smithard DG, O'Neill PA, England RE, Park CL, Wyatt R, Martin DF, Morris J. The natural history of dysphagia following a stroke. *Dysphagia.* 1997;12(4):188-93.
- Stum 2004** Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RAL, Gilligan AK, Srikanth V, et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke.* 2004;35(10):2340-5.
- Teasell 2002** Teasell R, Foley N, Fisher J, Finestone H. The Incidence, Management, and Complications of Dysphagia in Patients with Medullary Strokes Admitted to a Rehabilitation Unit. *Dysphagia.* 2002;17(2):115-20.
- Trapl 2007** Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke.* 2007;38(11):2948-52.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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).
- Westendorp 2011** Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2011;11:110.
- Warnecke 2017** Warnecke T, Im S, Kaiser C, Hamacher C, Oelenberg S, Dziewas R. Aspiration and dysphagia screening in acute stroke - the Gugging Swallowing Screen revisited. *Eur J Neurol.* 2017;24(4):594-601.
- Wildi 2004** Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jun;99(6):1044-9.
- Wilson 2012** Wilson RD, Howe EC. A cost-effectiveness analysis of screening methods for dysphagia after stroke. *PMR.* 2012;4(4):273-82.
- Wiszniewska 2012** Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu Skróty Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. Postępowanie w udarze mózgu Skróty Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. 2012;8(4):161-75.