



Erenumab (Aimovig[®]) w profilaktyce migreny przewlekłej

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy,

[REDACTED] przeglądy systematyczne,

[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Novartis Pharmaceuticals
Market Access Department
Novartis Poland sp. z o.o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa
Poland

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metody	8
2.1 Strategia i technika analityczna	8
2.2 Perspektywa analizy	8
2.3 Horyzont czasowy	8
2.4 Populacja	8
2.5 Model	9
2.6 Parametry kliniczne	10
2.6.1 Odpowiedź na leczenie	11
2.6.2 Zakończenie leczenia	11
2.6.2.1 Zakończenie leczenia w wyniku braku odpowiedzi.....	11
2.6.2.2 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	11
2.6.2.3 Zakończenie leczenia w trakcie terapii.....	12
2.6.2.4 Pozytywne zakończenie leczenia	12
2.6.3 Podsumowanie średniej liczby dni z migreną dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	13
2.7 Koszty.....	15
2.7.1 Koszty leków w profilaktyce migreny	15
2.7.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	15
2.7.3 Koszty doraźnego leczenia migreny.....	18
2.7.3.1 Zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny.....	18
2.7.3.2 Koszty tryptanów w doraźnym leczeniu migreny.....	19
2.7.3.3 Koszty innych leków w doraźnym leczeniu migreny.....	19
2.7.4 Koszty pośrednie.....	21
2.8 Użyteczności stanu zdrowia	22
2.9 Zestawienie parametrów modelu	24
2.10 Analiza progowa	26
2.11 Analiza wrażliwości	26
2.12 Analiza probabilistyczna	26
2.13 Dyskontowanie	27
2.14 Walidacja	27
2.14.1 Walidacja wewnętrzna.....	27
2.14.2 Walidacja konwergencji	27
2.14.3 Walidacja zewnętrzna.....	27
3 Wyniki	28

3.1	Scenariusz podstawowy.....	28
3.2	Analiza wrażliwości	29
3.3	Analiza probabilistyczna	32
4	Ograniczenia.....	36
5	Dyskusja	37
6	Wnioski.....	41
7	Aneks.....	42
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	42
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	45
7.3	Tablice trwania życia	47
7.4	Projekt proponowanego programu lekowego	49
7.5	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych	53
7.5.1	Pytanie 1 - Zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny	53
7.5.2	Pytanie 2 - Struktura i dawkowanie tryptanów w doraźnym leczeniu migreny	53
7.5.3	Pytanie 3 - Struktura i dawkowanie innych leków w doraźnym leczeniu migreny.....	54
7.6	Ceny opakowań tryptanów.....	55
7.7	Ceny opakowań innych leków	58
7.8	Linki do referencji.....	67
7.9	Oszacowanie PKB/pracującego	67
7.10	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	68
	Spis rycin	71
	Spis tabel	72
	Bibliografia	75

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BASH	Brytyjskie Towarzystwo Badań nad Bólami Głowy (ang. <i>British Association for the Study of Headache</i>)
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HIT-6	Specyficzny kwestionariusz oceny jakości życia w migrenie (ang. <i>Headache Impact Test</i>)
ICHD	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders</i>)
ICHD-III	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja III (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders III</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IHS	Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (ang. <i>International Headache Society</i>)
jw.	jak wyżej
MIDAS	Kwestionariusz oceny niepełnosprawności związanej z migreną (ang. <i>Migraine Disability Assessment Test</i>)
MMD	miesięczna liczba dni z migreną (ang. <i>monthly migraine days</i>)
MSQ	Specyficzny kwestionariusz oceny jakości życia w migrenie (ang. <i>Migraine Specific Quality-of-life Questionnaire</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
SC	opieka standardowa (ang. <i>standard care</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji erenumabu (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Terapię erenumabem porównano z brakiem leczenia przyczynowego, rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

Metody

W analizie kosztów-użyteczności (CUA) wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz społecznej (uwzględniając koszty pośrednie). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, którzy mogą stosować lek zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Aimovig®.

Wykorzystany w analizie model składał się z dwóch części, tj. pierwszej w postaci drzewa decyzyjnego, w którym rozdzielano pacjentów w zależności od odpowiedzi na leczenie, oraz drugiej w postaci cztero-stanowego modelu Markowa. Model ten uwzględniał następujące stany zdrowia: w trakcie leczenia, w trakcie „wakacji lekowych”, pozytywne zakończenie leczenia, negatywne zakończenie leczenia. Koszty oraz użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia wyznaczone były w oparciu o rozkład proporcji pacjentów w zależności od średniej liczby dni z migreną w miesiącu.

Komparatorem dla leczenia profilaktycznego erenumabem był brak takiego leczenia w ≥ 3 linii, tzn. wyłącznie objawowe leczenie epizodów migreny. W ramach doraźnego leczenia uwzględnione zostały hospitalizacje, opieka specjalistyczna oraz farmakoterapia.

Źródłem danych o skuteczności leczenia profilaktycznego jest badanie Tepper 2017. Na podstawie badania Tepper 2017 oraz publikacji Ashina 2018 (zawierającej wyniki dla subpopulacji z co najmniej dwiema wcześniejszymi liniami leczenia) oszacowano odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie w populacji z migreną przewlekłą. Z badania tego uzyskano również zamieszczone w modelu ekonomicznym: bazowy rozkład pacjentów w zależności od MMD oraz rozkłady dla populacji odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie. W modelu wykorzystano również odsetki pacjentów kończących leczenie z powodu działań niepożądanych, z innych powodów oraz odsetek pacjentów wracających do leczenia po okresie tzw. „wakacji lekowych”.

Wnioskodawca ubiega się o wprowadzenie nowego programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”. Wycenę programu sporządzono w oparciu o harmonogram badań w programie wykorzystując dane o kosztach z Zarządzeń Prezesa NFZ.

Cena zbytu netto opakowania Aimovig® wynosi [REDAKTOWANE]. Opakowanie zawiera jedną dawkę leku. Lek podawany jest w odstępach 4 tygodni.

Koszty oraz zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny oszacowano w oparciu o wyniki dedykowanego badania ankietowego wśród czterech ekspertów klinicznych. Wykorzystano dane z Jednorodnych Grup Pacjentów, dane NFZ, Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 września 2019 r. oraz aktualne komunikaty DGL. Przy szacowaniu kosztów leków nierefundowanych pozyskiwano informacje z portalu „Medycyna Praktyczna”.

Koszty pośrednie obliczono wykorzystując dane o liczbie utraconych dni w pracy oraz liczbie dni ze zmniejszoną wydajnością w pracy z powodu migreny z kwestionariusza MIDAS, przeprowadzonego

wśród pacjentów w badaniu klinicznym Tepper 2017. Koszt utraconego dnia w pracy oszacowano na podstawie danych GUS.

W analizie zastosowano zestaw użyteczności pochodzący z głównego badania będącego źródłem danych o skuteczności leczenia. W badaniu tym zastosowano specyficzny dla migreny kwestionariusz MSQ, którego wyniki następnie mapowano do kwestionariusza EQ-5D. Przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, jednak nie odnaleziono źródła lepiej dopasowanego do kryteriów stanów zdrowia w modelu.

Miarą efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki analizy przedstawiono w trzech wariantach uwzględniając perspektywę analizy. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Uzyskany wynik inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) porównano z obowiązującym obecnie w Polsce progiem efektywności kosztowej wynoszącym 147 021 zł/QALY.

Model poddano walidacji. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leczenia profilaktycznego erenumabem.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że leczenie profilaktyczne migreny z zastosowaniem erenumabu wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (0,54 QALY) oraz pozwala uniknąć 345 dni z migreną w horyzoncie analizy. Koszty całkowite są większe w przypadku profilaktyki erenumabem, co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania w programie lekowym.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego wyniosła 69 986,41 zł/QALY z perspektywy NFZ.

Wyniki z perspektywy wspólnej dość znacznie różniły się od wyników z perspektywy NFZ, co było związane z uwzględnieniem w perspektywie wspólnej kosztów ponoszonych przez pacjentów na zakup leków (w większości nierefundowanych) w doraźnym leczeniu ataków migreny. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego wyniosła 66 713,30 zł/QALY.

Perspektywa społeczna uwzględniała także koszty pośrednie, które są większe przy braku leczenia profilaktycznego o 28,3 tys. zł. Z perspektywy społecznej wartość ICUR wyniosła 14 043,18 zł/QALY.

Wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków płynących z analizy. Największy wpływ na końcowe wyniki mają scenariusze z wydłużonym horyzontem analizy oraz brakiem uwzględniania kosztów prezenteizmu.

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie profilaktyczne erenumabem efektywne kosztowo z prawdopodobieństwem 100%.

Wnioski

Zastosowanie leczenia profilaktycznego erenumabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu z brakiem takiego leczenia.

W każdym wariantcie analizy leczenie erenumabem jest efektywne kosztowo (ICUR poniżej wartości progu efektywności kosztowej).

Słowa kluczowe

Erenumab, Aimovig®, migrena przewlekła, analiza kosztów-użyteczności

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji erenumabu (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III aktualne na dzień złożenia wniosku) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Terapię erenumabem porównano z brakiem leczenia przyczynowego, rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną na dzień złożenia wniosku definicję ICHD (ICHD-III, ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i>) ze współwystępującą depresją w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego
Interwencja	Erenumab w dawce 140 mg podawany co 4 tygodnie zgodnie z ChPL Aimovig®
Komparator	Placebo tj. brak leczenia przyczynowego (sytuacja wykorzystania dostępnych opcji leczenia profilaktycznego)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICER)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), gdzie analizowano iloraz inkrementalnych kosztów i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Tepper 2017 (badanie 295), w którym wykazano m.in., że zastosowanie erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej istotnie statystycznie zwiększa spadek średniej liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. Badanie zostało dokładnie opisane w ramach analizy klinicznej.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę wykonano z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy społecznej, uwzględniając oprócz kosztów ponoszonych przez NFZ i pacjenta, także koszty pośrednie. Perspektywy wspólna i społeczna uwzględniały koszty pacjenta wynikające z współpłacenia za nierefundowane leki w doraźnym leczeniu migreny.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym, pozwalającym ocenić efektywność kosztową porównywanych interwencji, biorąc pod uwagę stosunkowo krótki horyzont wyników badania 295 (12 tygodni, Tepper 2017), ale uwzględniając jednocześnie znaczenie choroby przewlekłej jaką jest migrena. Horyzont 10-letni, przy średnim wieku w populacji wynoszącym około 40 lat, uwzględnia największą chorobowość migreny w tym okresie i jej spadek po 50 roku życia (Lipton 2007). Horyzont ten był ponadto uwzględniony w analizie agencji NICE (NICE Erenumab).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu 10-letniego na horyzont 50-letni (utożsamiany z horyzontem dożywotnym, wskazywany również w dokumentacji NICE, NICE Erenumab).

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną na dzień złożenia wniosku definicję ICHD (ICHD-III, ang. *International Classification of Headache Disorders*) ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia profilaktycznego, którzy mogą stosować erenumab zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Aimovig® (ChPL Aimovig). Migrena przewlekła może zostać zdiagnozowana, gdy ból głowy występuje przez przynajmniej 15 dni w miesiącu przez co najmniej 3 miesiące, a dodatkowo ból przez minimum 8 dni w miesiącu spełnia kryteria bólu migrenowego. Dokładny sposób rozpoznania migreny przewlekłej przedstawiono w rozdziale 2.1.2. analizy problemu decyzyjnego.

W modelu określono charakterystykę populacji (Tab. 2) poprzez podanie danych o średnim wieku populacji oraz odsetku kobiet. Dane zaczerpnięto z badania Tepper 2017. W modelu określono również wiek emerytalny (60 lat dla kobiet w Polsce - przyjęto z uwagi na fakt, że znaczącą większość populacji w modelu stanowiły kobiety). W scenariuszu podstawowym jednak przy horyzoncie analizy równym 10 lat parametr ten nie jest brany pod uwagę. Ma znaczenie wyłącznie w scenariuszu analizy wrażliwości (horyzont dożywności).

Prawdopodobieństwo zgonu dla populacji oszacowano w oparciu o dane z tablic trwania życia populacji generalnej Polski (GUS 2017, por. Aneks 7.3).

Tab. 2. Charakterystyka pacjentów w badaniu Tepper 2017.

Parametr	Wartość
Średni wiek (lata)	42,1
Odsetek kobiet	82,8%

2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel® dostarczonego przez zleceniodawcę raportu. Na potrzeby niniejszego opracowania został on dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych.

W analizie wykorzystano model składający się z dwóch części. Pierwsza z nich to „Assessment period”, w którym kohorta pacjentów rozdzielana jest w zależności od odpowiedzi na leczenie erenumabem. Ta część ma strukturę drzewa decyzyjnego (por. Ryc. 1). Druga część modelu („Post-assessment period”) to czterostanowy model Markowa, w którym znajdują się pacjenci w trakcie leczenia erenumabem („On treatment”), w trakcie tzw. „wakacji lekowych” („Re-evaluation period”), oraz pacjenci, którzy z różnych powodów zakończyli leczenie („Positive discontinuation” i „Negative discontinuation”, por. Ryc. 1).

Struktura drzewa decyzyjnego ma zastosowanie dla przedstawienia 12-tygodniowego okresu oceny („Assessment period”), w którym prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie szacuje się na podstawie przewidywanej zmiany w miesięcznej liczbie dni z migreną (ang. *monthly migraine days*, MMDs). W scenariuszu podstawowym kryterium odpowiedzi na leczenie spełniają pacjenci, u których występuje zmniejszenie częstotliwości MMD o co najmniej 50%. Następnie struktura modelu Markowa jest wykorzystywana do śledzenia okresu po ocenie odpowiedzi na leczenie („Post-assessment period”), w którym pacjenci odpowiadający i nieodpowiadający na leczenie podążają różnymi ścieżkami. Okres po ocenie obejmuje również czas tzw. „wakacji lekowych”, w których pacjenci przerywają leczenie, ale są monitorowani i mogą wrócić do programu lekowego. Okres ten w założeniu treści proponowanego programu lekowego (por. Aneks 7.4) trwa 12 miesięcy.

Podejście do modelowania opiera się na założeniu, że zarówno QALY, jak i koszty zużycia zasobów można oszacować na podstawie częstotliwości MMD doświadczanej przez pacjentów. W ten sposób model szacuje, w jaki sposób pacjenci będą rozmieszczeni w częstotliwościach MMD w każdym stanie zdrowia. QALY i koszty są następnie naliczane na podstawie

tego, jak kohorty przemieszczają się poprzez stany i rozkłady częstotliwości MMD związane z tymi stanami.

Pierwszy okres modelowany drzewem decyzyjnym odzwierciedla rozkłady MMD obserwowane w badaniu klinicznym. Model szacuje rozkład MMD dla wszystkich pacjentów na wejściu, następnie, uwzględniając 50% próg odpowiedzi na leczenie, nakłada na to odsetki pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie po 12 tygodniach uzyskując rozkład MMD po okresie pierwszej oceny odpowiedzi.

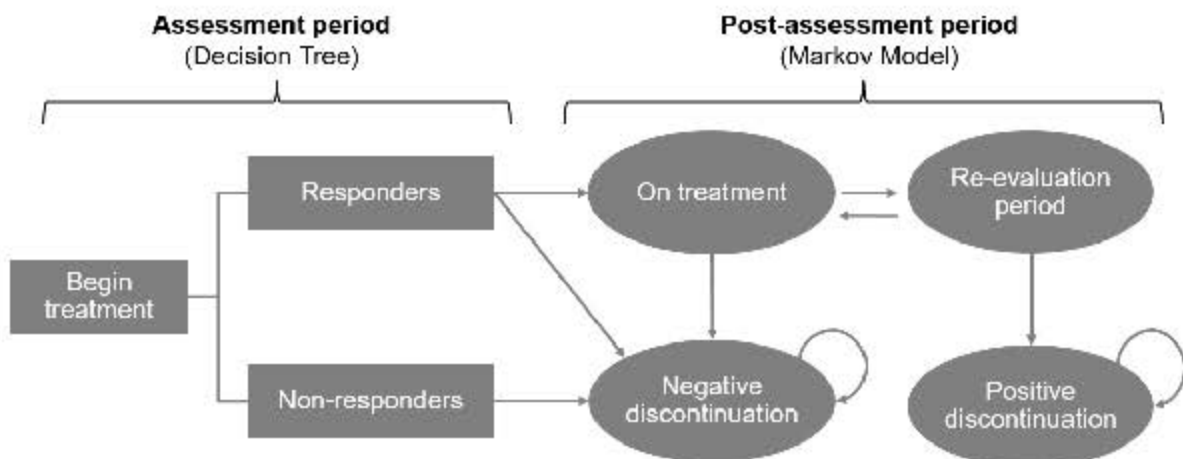
Pacjenci, u których średnia zmiana liczby dni z migreną nie przekroczy progu odpowiedzi (tj. pacjenci nieodpowiadający na leczenie), zaprzestaną leczenia profilaktycznego i zakłada się, że przejdą do stanu negatywnego przerwania leczenia („negative discontinuation”) oraz że pozostaną w nim przez cały horyzont analizy.

Z kolei wśród pacjentów odpowiadających na leczenie część doświadczy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Odsetek ten jest implementowany w modelu pod koniec okresu oceny (por. Ryc. 1).

Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie i nie doświadczyli zdarzeń niepożądanych prowadzących do jego przerwania przechodzą do stanu „on treatment”. Leczenie, zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego (por. Aneks 7.4) trwa łącznie 12 miesięcy. Po okresie leczenia pacjenci przechodzą do stanu „wakacji lekowych” („Re-evaluation period”). W modelu założono, że część pacjentów pozostanie w stanie pozytywnego zakończenia leczenia („positive discontinuation”) na podstawie dobrze kontrolowanej migreny do końca horyzontu analizy. U pozostałych pacjentów zakłada się nawrót objawów i powrót do leczenia profilaktycznego. Proces tych przejść będzie kontynuowany do czasu zakończenia analizy.

Możliwe schematy przejść pacjentów w modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.



2.6 Parametry kliniczne

Model ma na celu szacowanie zmian w rozkładzie MMD pacjentów pod wpływem leczenia profilaktycznego. Liczba unikniętych dni z migreną jest następnie powiązana z zyskanym QALY i oszczędnościami związanymi z mniejszym zużyciem zasobów.

2.6.1 Odpowiedź na leczenie

Po pierwszym cyklu modelu rozkład MMD wśród pacjentów zmienia się pod wpływem uzyskania przez nich odpowiedzi na leczenie. Kryterium 50% odpowiedzi odpowiada średniej zmianie liczby dni z migreną pod wpływem leczenia profilaktycznego o co najmniej 50% (por. wzór poniżej).

$$\frac{\text{Średnia liczba dni z migreną w miesiącu przed leczeniem} - \text{Średnia liczba dni z migreną w miesiącu po 12tyg.}}{\text{Średnia liczba dni z migreną w miesiącu przed leczeniem}} \geq \text{Kryterium odpowiedzi}$$

Kryterium odpowiedzi 50% ma odzwierciedlenie w wytycznych IHS (Tfelt-Hansen 2012) oraz w badaniu klinicznym Tepper 2017. W modelu jest również możliwość wyboru 30% kryterium odpowiedzi lub wybór braku przerwania leczenia.

Tab. 3. Odsetek odpowiedzi na leczenie zgodne z kryterium 50% (dane z modelu ekonomicznego).

Parametr	n	N	%

2.6.2 Zakończenie leczenia

Pacjenci przechodzą do stanu zakończenia leczenia („Negative discontinuation”) ze stanu braku odpowiedzi na leczenie oraz w wyniku doświadczenia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pomimo początkowej odpowiedzi. Ponadto pacjenci ze stanu na leczeniu („On treatment”) również w jego trakcie mogą doświadczyć przerwania leczenia. Odmiennym stanem jest natomiast pozytywne przerwanie leczenia („Positive discontinuation”), którego doświadczają pacjenci po rocznej terapii oraz rocznej obserwacji (tzw. „wakacjach lekowych”), w trakcie której nie nastąpiło u nich ryzyko nawrotu migreny.

2.6.2.1 Zakończenie leczenia w wyniku braku odpowiedzi

Pacjenci, którzy po 12 tygodniowym okresie oceny nie odpowiedzieli na leczenie zgodnie z 50% kryterium odpowiedzi przechodzą do stanu zakończenia leczenia. W tym czasie doświadczyli jednak niewielkiej poprawy związanej ze średnią zmianą liczby dni z migreną w miesiącu. W analizie przyjęto założenie, że przechodząc do stanu zakończenia leczenia pacjenci zachowują uzyskany rezultat z leczenia profilaktycznego.

2.6.2.2 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Odsetki pacjentów, którzy zakończyli 12 tygodniowy okres leczenia w wyniku działań niepożądanych zaimplementowano na podstawie danych z badania Tepper 2017 (por. Tab. 4). W

analizie przyjęto założenie, że w wyniku zakończenia leczenia rozkład MMD wśród tych pacjentów zmieni się na rozkład MMD wszystkich (tych co odpowiedzieli i nie odpowiedzieli) pacjentów leczonych placebo po 12 tygodniach (bez leczenia profilaktycznego, ale z efektem placebo).

Tab. 4. Odsetek pacjentów przerywających leczenie w wyniku zdarzeń niepożądanych (Tepper 2017).

Parametr	n	N	%
Erenumab 140 mg	2	188	1,06%
Placebo	2	282	0,71%

2.6.2.3 Zakończenie leczenia w trakcie terapii

W analizie założono, że pacjenci mogą nadal zaprzestać leczenia profilaktycznego w okresie po ocenie („Post-assessment period”) z innych powodów, nawet jeśli zareagowali i tolerowali leczenie w okresie oceny. [redacted]

[redacted] (Tab. 5). W analizie założono ponadto, że w wyniku zakończenia leczenia rozkład MMD wśród tych pacjentów zmieni się na rozkład MMD wszystkich (tych co odpowiedzieli i nie odpowiedzieli) pacjentów leczonych placebo po 12 tygodniach (bez leczenia profilaktycznego, ale z efektem placebo).

Tab. 5. Długość rwały wskaźnik zakończenia leczenia z innych powodów niż zdarzenia niepożądane (dane z modelu ekonomicznego).

Parametr	n	N	%*/na cykl	Źródło
Zakończenie leczenia z innych powodów (leczenie dłuższe niż 12 tyg.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

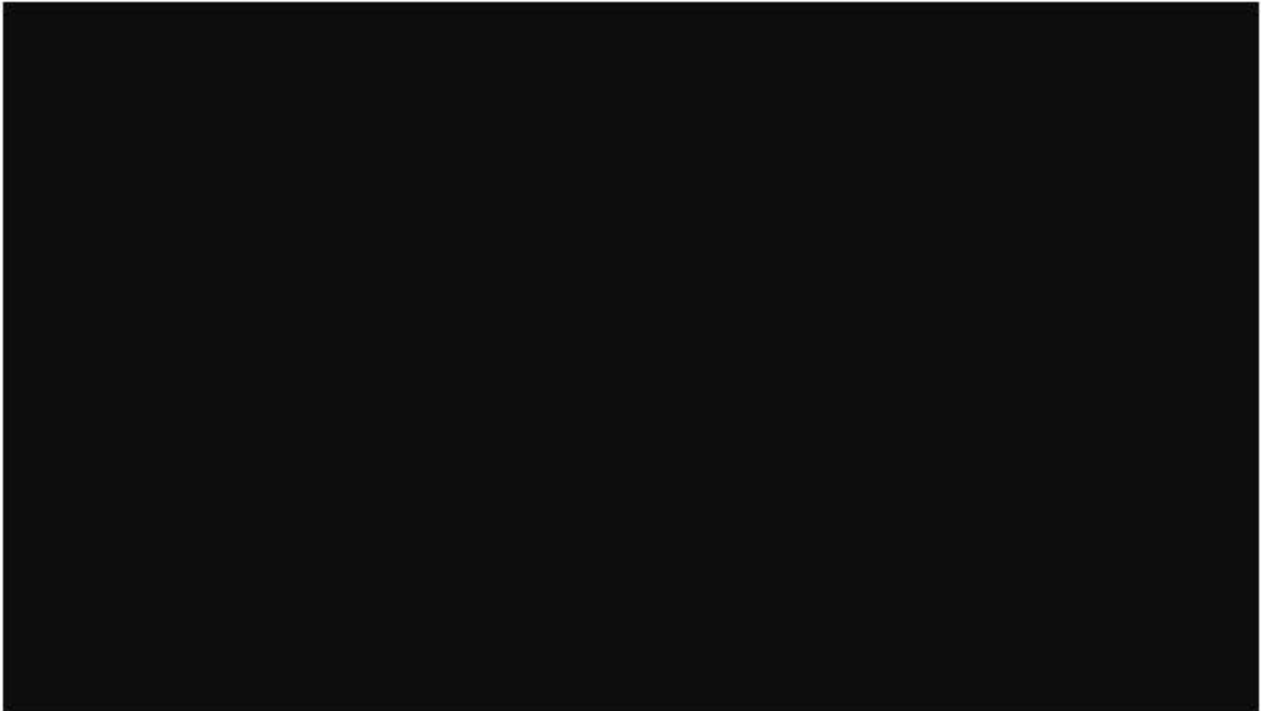
*odsetek skorygowany o długość cyklu w modelu

2.6.2.4 Pozytywne zakończenie leczenia

Zgodnie z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Badań nad Bólami Głowy (ang. *British Association for the Study of Headache*, BASH) skuteczne leczenie profilaktyczne powinno być kontynuowane przez okres 4-6 miesięcy, a następnie przerwane, w celu ustalenia konieczności dalszego leczenia (BASH 2010). [redacted]



Ryc. 2. Wyniki fazy przedłużonej badania RCT (dane Wnioskodawcy).



W stanie „wakacji lekowych” założono rozkład MMD będący średnią z rozkładu MMD pacjentów w stanie „na leczeniu” oraz rozkładu MMD bazowego, na wejściu kohorty do modelu.

W stanie pozytywnego zakończenia leczenia założono rozkład MMD taki, jak dla pacjentów w stanie „na leczeniu”.

2.6.3 Podsumowanie średniej liczby dni z migreną dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

W poniższej tabeli Tab. 6 zestawiono oszacowane średnie liczby dni z migreną w miesiącu, obliczone na podstawie odpowiednich rozkładów proporcji pacjentów w badaniu Tepper 2017. W Tab. 7 z kolei podsumowano średnie liczby dni z migreną dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu na podstawie wyników z Tab. 6 oraz założeń opisanych w powyższych rozdziałach.

Tab. 6. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu oszacowana na podstawie wyników z badania Tepper 2017.

Wszyscy pacjenci 0. tydzień	Wszyscy pacjenci 12. tydzień	Odpowiadający na leczenie po 12 tyg.	Nieodpowiadający na leczenie po 12 tyg.
Erenumab 140 mg			
18,37	11,76	4,88	16,46
Placebo			
18,37	15,58	5,73	17,19

Tab. 7. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu w poszczególnych stanach zdrowia (na podstawie założeń i obliczeń w modelu ekonomicznym).

Ramie	Okres oceny leczenia			Okres po ocenie leczenia					
	Bazowe	Odpowiadający na leczenie	Nieodpowiadający na leczenie	Na leczeniu	Wakacje lekowe	Pozytywne zakończenie leczenia	Negatywne zakończenie leczenia (brak odpowiedzi)	Negatywne zakończenie leczenia (zdarzenia niepożądane)	Negatywne zakończenie leczenia (inne powody)
Erenumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.7 Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków w profilaktyce migreny,
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL,
- koszty doraźnego leczenia migreny,
- koszty pośrednie.

2.7.1 Koszty leków w profilaktyce migreny

Koszt terapii preparatem Aimovig® określono na podstawie ceny zadeklarowanej przez wnioskodawcę (Tab. 8). Wnioskodawca ubiega się o finansowanie erenumabu w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Zgodnie z ChPL stosuje się następujące dawki preparatu Aimovig®: 70 mg lub 140 mg (jedna dawka) podawana co 4 tygodnie (ChPL Aimovig). Zgodnie z wynikami badań klinicznych większe korzyści przynosi jednak zastosowanie dawki 140 mg, przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (AK 2019).

Zgodnie z wnioskiem, objęciu refundacją ma podlegać produkt leczniczy AIMOVIG® (erenumab), opakowanie zawierające 140 mg substancji czynnej. Proponowane koszty leku przedstawiono w Tab. 8.

2.7.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

[REDAKTOWANE] Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 9. W Tab. 11 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

Oprócz porad ambulatoryjnych wymagane są również zaświadczenia od lekarza psychiatry o kontynuacji leczenia depresji. Założono, że w ramach monitorowania w PL wliczona będzie również porada specjalistyczna u psychiatry (Tab. 10).

Łączny koszt monitorowania w PL przedstawiono w Tab. 11. Projekt programu lekowego nie przewiduje dodatkowej diagnostyki w PL oprócz monitorowania w ramach porad ambulatoryjnych.

Tab. 8. Cena preparatu Aimovig® zadeklarowana przez wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt za dawkę w modelu [zł]
roztwór do wstrzykiwań 140 mg we wstrzykiwaczu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 9. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 75/2018/DGL (Załącznik 1k 75/2018/DGL -tekst uje dno licony)

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł

Tab. 10. Koszt porady psychiatrycznej dla dorosłych zgodnie z Zarządzeniem nr 41/2018/DSOZ (Załącznik 1 41/2018/DSOZ).

Kod	Nazwa	Je dnostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
04.1700.001.02 świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych				
5.15.12.0000258	porada kontrolna	punkt	3,28 zł	28,84 zł

* 1 punkt = 8,79 zł w poradni psychiatrycznej (Tab. 12)

Tab. 11. Podsumowanie łącznego kosztu monitorowania w PL na cykl.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/cykl	█
Koszt porady w PL (Tab. 9)	█
Liczba wizyt w poradni psychiatrycznej/cykl	█
Koszt porady psychiatrycznej (Tab. 10)	█
Łączny koszt monitorowania w PL na cykl	█

Tab. 12. Wycena punktu w ramach poradni psychiatrycznej (Informator o umowach NFZ, Umowy NFZ 2019).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIE	9,00
Kujawsko-Pomorski	WOJEWÓDZKA PRZYCHODNIA ZDROWIA PSYCHICZNEGO W BYDGOSZCZY	9,00
Lubuski	PORADNIA ZDROWIA PSYCHICZNEGO Z PSYCHIATRYCZNYM ODDZIAŁEM DZIENNYM "INTEGRACJA" S.C. MIROSLAWA LESIECKA, ANDRZEJ LESIECKI	9,00
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWiA W WARSZAWIE	9,00
Małopolski	5 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KRAKOWIE	8,50
Opolski	116 SZPITAL WOJSKOWY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	8,35
Śląski	"PSYCH-MED" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM PSYCHIATRII W MORAWICY	8,50
Średnia arytmetyczna		8,79

2.7.3 Koszty doraźnego leczenia migreny

W ramach kosztów doraźnego leczenia migreny uwzględniono:

- koszty hospitalizacji,
- koszty porady u specjalisty neurologa,
- koszty porady u lekarza POZ/pielęgniarki,
- koszty porad na izbie przyjęć,
- koszty leków.

W celu oszacowania zużycia zasobów oraz kosztów leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny przeprowadzono dedykowane badanie ankietowe wśród czterech ekspertów klinicznych. Wyniki ankiety zamieszczono w Aneksie 7.5.

2.7.3.1 Zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny

Zużycie zasobów zostało określone w zależności od nasilenia migreny (zróżnicowane w zależności od średniej liczby dni z migreną w miesiącu). W poniższej tabeli (Tab. 13) zamieszczono średnie wartości zużycia zasobów ze wskazań ekspertów klinicznych.

Tab. 13. Średnie wartości zużycia zasobów na cykl zgodnie ze wskazaniami ekspertów.

	Brak napadów migreny w miesiącu	Rzadkie napady migreny (1-3 dni z migreną w miesiącu)	Mała częstość napadów migreny (4-7 dni z migreną w miesiącu)	Duża częstość migreny (8-14 dni z migreną w miesiącu)	Migrena przewlekła (≥15 dni z migreną w miesiącu)
Hospitalizacje	■	■	■	■	■
Porady lekarza specjalisty/neurologa	■	■	■	■	■
Porady lekarza POZ	■	■	■	■	■
Porady pielęgniarki	■	■	■	■	■
Porady na izbie przyjęć	■	■	■	■	■

Koszt hospitalizacji oszacowano w oparciu o średnią wartość hospitalizacji ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów z 2017 roku (JGP 2017). Do oszacowania brano pod uwagę grupę A59 - Bóle głowy, która dotyczyła populacji dorosłych.

Tab. 14. Oszacowanie kosztu hospitalizacji w doraźnym leczeniu migreny (JGP 2017).

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji (2017) [zł]
A59	Bóle głowy	1 076,48

Koszt porady specjalistycznej u neurologa oszacowano jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu W11 (Tab. 15).

Tab. 15. Wycena świadczenia specjalistycznego (Załącznik 5a 22/2018/DSOZ).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00

Koszty porad u lekarza POZ, pielęgniarki oraz koszty porad na izbie przyjęć są rozliczane w ramach ryczałtu, dlatego też w modelu nie zostały uwzględnione.

2.7.3.2 Koszty tryptanów w doraźnym leczeniu migreny

Tryptany stosowane w doraźnym leczeniu migreny nie są refundowane. Koszt stosowania tych leków został uwzględniony wyłącznie w perspektywie wspólnej oraz społecznej (wspólna + koszty pośrednie). Do oszacowania kosztu jednego dnia terapii tryptanami wykorzystano udział w rynku poszczególnych preparatów oraz ich dawkowanie uzyskane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (por. Aneks 7.5). Udziały poszczególnych leków są średnią arytmetyczną ze wskazań ekspertów. Dawkowanie przyjęto w oparciu o dane z ankiet oraz informacje o dawkowaniu z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Informacje o kosztach opakowań poszczególnych preparatów uzyskano z portalu „Medycyna Praktyczna”. Według informacji z portalu frowatryptan oraz naratryptan są niedostępne w Polsce (tylko jeden ekspert wskazał ich możliwy udział w rynku równy 2%). Zestawienie cen opakowań preparatów zamieszczono w Aneksie 7.6.

W poniższej tabeli (Tab. 16) zestawiono oszacowanie kosztu jednego dnia terapii tryptanami zaimplementowanego w modelu.

2.7.3.3 Koszty innych leków w doraźnym leczeniu migreny

W ramach innych leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny uwzględniono następujące substancje czynne: naproksen, preparat złożony paracetamol z kodeiną, preparat złożony paracetamol z metoklopramidem, paracetamol, ketoprofen, kwas acetylosalicylowy, ibuprofen. Spośród nich refundowane są: naproksen (wszystkie dostępne opakowania), ketoprofen i ibuprofen (niektóre opakowania). Przy wyznaczaniu kosztu dawki dziennej z perspektywy wspólnej dla ketoprofenu i ibuprofenu wzięto pod uwagę średnią ze średniego kosztu dawki dziennej opakowań refundowanych oraz średniego kosztu dawki dziennej opakowań nierefundowanych. Nie odnaleziono danych o dostępności preparatu złożonego z paracetamolu i metoklopramidu.

Z uwagi na częściową refundację niektórych preparatów, koszty stosowania innych leków w doraźnym leczeniu migreny zostały uwzględnione we wszystkich perspektywach analizy. Do oszacowania kosztu jednego dnia terapii innymi lekami wykorzystano udział w rynku poszczególnych preparatów oraz ich dawkowanie uzyskane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (por. Aneks 7.5). Udziały poszczególnych leków są średnią arytmetyczną ze wskazań ekspertów. Dawkowanie przyjęto w oparciu o dane z ankiet oraz informacje o dawkowaniu z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Informacje o kosztach opakowań poszczególnych preparatów uzyskano z portalu „Medycyna Praktyczna”.

Tab. 16. Oszacowanie kosztu 1 dnia terapii tryptanami w doraźnym leczeniu migreny.

Nazwa substancji czynnej	Udział w polskim rynku	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt dawki dziennej p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej p. wspólna [zł]
Almotryptan	■	■	■	■
Frowatryptan	■	■	■	■
Naratryptan	■	■	■	■
Eletryptan	■	■	■	■
Zolmitryptan	■	■	■	■
Ryzatryptan	■	■	■	■
Sumatryptan podskórnie	■	■	■	■
Sumatryptan doustnie	■	■	■	■
Średni koszt 1 dnia leczenia tryptanami			■	■

Tab. 17. Oszacowanie kosztu 1 dnia terapii innymi lekami w doraźnym leczeniu migreny.

Nazwa substancji czynnej	Udział w polskim rynku	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt dawki dziennej p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej p. wspólna [zł]
Naproksen	■	■	■	■
Paracetamol/kodeina	■	■	■	■
Paracetamol/metoklopramid	■	■	■	■
Paracetamol	■	■	■	■
Ketoprofen	■	■	■	■
Kwas acetylosalicylowy	■	■	■	■
Ibuprofen	■	■	■	■
Średni koszt 1 dnia leczenia innymi lekami			■	■

Przy szacowaniu kosztów dawki dziennej przyjęto następujące założenia:

- Naproksen: uwzględniono wszystkie refundowane opakowania;
- Paracetamol/kodeina: uwzględniono tylko opakowania z dawką 500 mg/ 30 mg;
- Paracetamol: uwzględniono opakowania z wyłączeniem preparatów przeznaczonych dla dzieci (z dawką poniżej 300 mg);
- Ketoprofen: pominięto preparaty w żelu;
- Kwas acetylosalicylowy: uwzględniono tylko opakowania z dawką 500 mg;
- Ibuprofen: uwzględniono tylko opakowania z dawką 400 mg oraz pominięto preparaty przeznaczone dla dzieci i w formie żelu.

Zestawienie cen opakowań preparatów zamieszczono w Aneksie 7.7.

W Tab. 17 zestawiono oszacowanie kosztu jednego dnia terapii innymi lekami zaimplementowanego w modelu.

2.7.4 Koszty pośrednie

W perspektywie społecznej analizy uwzględniono naliczanie kosztów pośrednich wynikających z nieobecności w pracy z powodu migreny (absenteizm) oraz utraconej produktywności (prezenteizm).

W oparciu o dane z GUS oszacowano koszt jednego utraconego dnia pracy (por. Tab. 18). Przyjęto założenie, że koszt jednego dnia utraconej produktywności będzie wynosił połowę kosztu utraconego dnia pracy (Linde 2012). W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym nie uwzględniono kosztów prezenteizmu.

Tab. 18. Oszacowanie kosztu jednego dnia nieobecności w pracy.

Parametr	Dane
PKB/ pracującego* [zł]	126 620,80
Współczynnik korygujący malejącej, krańcowej produktywności pracy (EY 2013)	0,65
PKB/ pracującego skorygowany o malejącą, krańcową produktywność pracy [zł]	82 303,52
Liczba dni roboczych w roku	250
Oszacowana jednostka utraconej produktywności [zł]	329,21

*Oszacowanie własne na podstawie danych GUS 2019 (za rok 2017, Tab. 58 w Aneks 7.9).

Dane o liczbie dni utraconych w wyniku nieobecności w pracy z powodu migreny oraz w wyniku utraconej produktywności uzyskano z kwestionariusza *Migraine Disability Assessment Test v2.1 (MDAS)*, przeprowadzonego wśród pacjentów w badaniu klinicznym *Tepper 2017*.

MDAS to narzędzie do raportowania wyników przez pacjentów. Kwestionariusz zapewnia ocenę niepełnosprawności pacjentów związanej z migreną. Dwa pytania z tego kwestionariusza zostały wykorzystane w badaniu *Linde 2012* do pomiaru kosztów pośrednich związanych z absenteizmem i prezenteizmem (Linde 2012). Pytania te przytoczono poniżej:

1. Ile dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy przeoczyłeś w pracy lub szkole z powodu bólów głowy?

2. Ile dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy w pracy lub szkole możesz określić jako dni ze zmniejszoną wydajnością o co najmniej 50% ze względu na bóle głowy (nie należy uwzględniać dni wliczonych do pytania 1)?

Zgodnie z metodologią zaproponowaną w Linde 2012, liczba dni zgłoszonych w pierwszym pytaniu została uznana jako reprezentacja absencji, podczas gdy liczba dni w drugim pytaniu była uznana za dni stracone z powodu zmniejszonej wydajności.

2.8 Użyteczności stanu zdrowia

Średnia wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia jest szacowana w modelu w oparciu o rozkład pacjentów w zależności od MMD dla każdego stanu (jak w przypadku określania kosztów zużycia zasobów) oraz użyteczności w zależności od MMD uzyskanych z modelowania opartego na wynikach z badania Tepper 2017.

W migrenie występuje kilka specyficznych kwestionariuszy jakości życia, które zostały także wykorzystane w badaniu Tepper 2017. Wymogi oceny technologii medycznej zakładają jednak uwzględnienie w ocenie jakości życia kwestionariuszy generycznych (EQ-5D). Mając na uwadze spełnienie kryteriów oceny, autorzy modelu przeprowadzili mapowanie wyników kwestionariuszy specyficznych *Headache Impact Test* (HIT-6) oraz *Migraine Specific Quality-of-life Questionnaire v2.1* (MSQ), których wyniki otrzymano w badaniu Tepper 2017. Do mapowania wykorzystano algorytm zaproponowany w Gillard 2012, spełniający wymagania agencji NICE i uwzględniający brytyjską taryfę (Gillard 2012). W analizie populacji migreny przewlekłej wykorzystano mapowanie bazujące na kwestionariuszu MSQ.

Dla zastosowania w populacji migreny przewlekłej użyto następującego równania do mapowania:

$$EQ5D = -0.0492 B_0 + 0.0065MSQ_{RP} + 0.0013MSQ_{RR} + 0.0011MSQ_{EF}$$

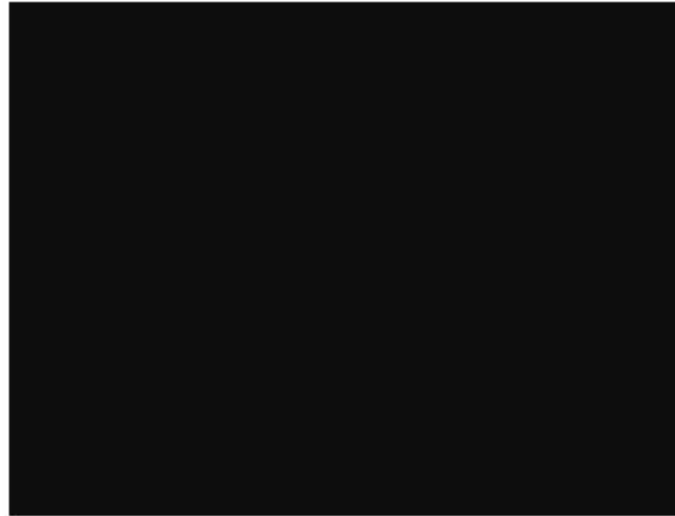
Analiza wizualna zależności wyników kwestionariusza MSQ od częstości migreny z badania Tepper 2017 pokazuje, że średnie wartości użyteczności zmniejszają się wraz ze wzrostem częstotliwości MMD (Ryc. 3).

W modelu ekonomicznym autorzy zaimplementowali modelowanie statystyczne w celu oszacowania odpowiedniej wartości użyteczności w zależności od liczby dni z migreną, uwzględniając zmienność tego oszacowania w zależności od interwencji oraz długości leczenia. W scenariuszu podstawowym uwzględniono wielopoziomowy model regresji (*multilevel model*) oparty na danych z badania Tepper 2017. Parametry tego modelu zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Parametry wielopoziomowego modelu szacującego wartości użyteczności w zależności od MMD (model ekonomiczny).

Parametr	Średnia	SD
Redukcja użyteczności na MMD	██████	██████
Stała (Intercept)	██████	██████

Ryc. 3. Średnie wyniki użyteczności w zależności od częstości migreny na podstawie badania Tepper 2017 (dane Wnioskodawcy).



W analizie wrażliwości przetestowano wariant użyteczności bazujący na połączonych danych o jakości życia z badania Tepper 2017 oraz badania STRIVE (migrena epizodyczna). Zastosowano ten sam model statystyczny, którego parametry opisano w Tab. 20.

Tab. 20. Parametry wielo poziomowego modelu szacującego wartości użyteczności w zależności od MMD dla połączonych danych z dwóch badań (model ekonomiczny).

Parametr	Średnia	SD
Redukcja użyteczności na MMD	██████	██████
Stała (Intercept)	██████	██████

Ryc. 4. Średnie wyniki użyteczności w zależności od częstości migreny na podstawie połączonych danych z badań Tepper 2017 i STRIVE (dane Wnioskodawcy).



W ramach przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono dwie analizy ekonomiczne erenumabu (Lipton 2018, Sussman 2018) oraz jedną dla toksyny botulinowej (Batty 2013). We wszystkich trzech korzystano z tego samego algorytmu mapującego wyniki kwestionariusza MSQ do generycznego kwestionariusza EQ-5D (Gillard 2012). W analizie Batty 2013 wyniki

kwestionariusza MSQ pochodziły z badania klinicznego toksyny botulinowej (Aurora 2010, Diener 2010, Dodick 2010). W analizie Sussman 2018 uzyskano wyniki z ankiety badania nad migreną (Payne 2011), natomiast w analizie Lipton 2018 wyniki pochodziły z badania klinicznego Tepper 2017. Nie wykorzystano tych zestawów użyteczność z uwagi na fakt, że użyteczności z analizy Batty 2013 pochodziły z badania dla innej interwencji, w analizie Sussman 2018 wyniki dotyczyły populacji z migreną epizodyczną i przewlekłą, zaś w analizie Lipton 2018 przyjęto te same założenia co w analizie wrażliwości niniejszej analizy.

2.9 Zestawienie parametrów modelu

W Tab. 21 zestawiono wszystkie parametry zamieszczone w modelu ekonomicznym.

Tab. 21. Zestawienie parametrów modelu.

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont analizy	10 lat	Uwzględnienie krótkiego horyzontu badania przy jednoczesnym znaczeniu choroby przewlekłej jaką jest migrena; założenie uwzględnione w analizie NICE.
Populacja		
Średni wiek populacji	42,1 lat	Tepper 2017
Odsetek kobiet	82,8%	Tepper 2017
Wiek emerytalny	60 lat	Wiek emerytalny dla kobiet przyjęto z uwagi na fakt, że większość populacji stanowią kobiety (parametr uwzględniany przy scenariuszu analizy wrażliwości z dłuższym horyzontem czasowym)
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji	Tablice trwania życia (Aneks 7.3, Tab. 39)	GUS 2017
Parametry kliniczne		
Odpowiedź na leczenie, erenumab 140 mg (kryterium 50%)	██████████	██████████
Odpowiedź na leczenie, placebo (kryterium 50%)	██████████	██████████
Odsetek pacjentów kończących leczenie z powodu działań niepożądanych, erenumab 140 mg	1,06%	Tepper 2017
Odsetek pacjentów kończących leczenie z powodu działań niepożądanych, placebo	0,71%	Tepper 2017
Rozkład pacjentów i średnie liczby dni z migreną, erenumab 140 mg	Tab. 6	Tepper 2017

Rozkład pacjentów i średnie liczby dni z migreną, placebo	Tab. 6	Tepper 2017
Długość trwania leczenia		
Długość trwania „wakacji lekowych”		
Odsetek pacjentów, którzy nie wrócą do leczenia po okresie „wakacji lekowych”		
Odsetek pacjentów/cykl kończących leczenie z innych powodów (leczenie dłuższe niż 12 tyg.)		
Koszty		
Cena zbytu netto opakowania erenumabu 140 mg wstrz.		Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Dawkowanie erenumabu	140 mg/4 tygodnie (3 dawki w cyklu modelu)	ChPL Aimovig
Koszt porady ambulatoryjnej w PL	108,16 zł	Załącznik 1k 75/2018/DGL-tekst ujednoczony (Tab. 9)
Koszt porady psychiatrycznej	28,84 zł	Załącznik 1 41/2018/DSOZ (Tab. 10)
Liczba porad ambulatoryjnych w PL/cykl		Projekt PL (Aneks 7.4)
Liczba wizyt w poradni psychiatrycznej/cykl		Projekt PL (Aneks 7.4)
Zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny	Tab. 13	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych (Aneks 7.5.1)
Koszt hospitalizacji w doraźnym leczeniu migreny	1 076,48 zł	JGP 2017 (Tab. 14)
Koszt porady specjalistycznej u neurologa w doraźnym leczeniu migreny	33,00 zł	Załącznik 5a 22/2018/DSOZ (Tab. 15)
Kosztu jednego dnia terapii tryptanami w doraźnym leczeniu migreny (p. NFZ/p. wspólna)		Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych, portal „Medycyna Praktyczna” (Tab. 16, Aneks 7.5.1)
Kosztu jednego dnia terapii innymi lekami w doraźnym leczeniu migreny (p. NFZ/p. wspólna)		Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych, portal „Medycyna Praktyczna”, Obwieszczenie MZ (Tab. 17, Aneks 7.5.1)
Koszt jednego dnia nieobecności w pracy	329,21 zł	GUS 2019, Tab. 18
Koszt jednego dnia utraconej wydajności w pracy	164,61 zł	Założenie na podstawie Tab. 18
Liczba dni utraconych w wyniku nieobecności w pracy z powodu migreny		dane Wnioskodawcy
Liczba dni utraconych w wyniku zmniejszonej wydajności w pracy z powodu migreny		dane Wnioskodawcy

Użyteczności		
Parametry modelu do szacowania użyteczności w zależności od MMD		Tepper 2017, model ekonomiczny

2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie 2012). Wartość progu opłacalności wynosi trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na mieszkańca, czyli obecnie 147 021 zł za QALY.

2.11 Analiza wrażliwości

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 22.

Tab. 22. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.
Horyzont analizy równy 50 lat	10 lat	50 lat	Wskazanie w dokumentacji NICE
Brak kosztów prezen-teizmu	Koszty pośrednie uwzględniające absenteizm i prezenteizm	Koszty pośrednie uwzględniające wyłącznie absenteizm	Uwzględnienie wyłączenie kosztów absenteizmu
Użyteczności z danych połączonych badań Tepper 2017 i STRIVE	Użyteczności z danych badania Tepper 2017	Użyteczności z danych połączonych badań Tepper 2017 i STRIVE	Zwiększenie ilości danych pierwotnych do oszacowania użyteczności

2.12 Analiza probabilistyczna

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych, kosztów, założeń związanych z leczeniem, zużyciem zasobów w doraźnym leczeniu migreny, użyteczności i kosztów pośrednich. Uwzględnione w analizie PSA rozkłady dla poszczególnych parametrów opisano w Tab. 23.

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji. Wszystkie wyniki wygenerowano dla wariantu kosztów dla perspektywy NFZ, wspólnej i społecznej.

Tab. 23. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr analizy	Rozkład w PSA
OR odpowiedzi na leczenie	Lognormalny
OR zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Lognormalny
Czas leczenia	Normalny

Parametr analizy	Rozkład w PSA
Odsetek pozytywnie kończących leczenie	Beta
Czas wakacji lekowych	Normalny
Odsetek kończących leczenia z innych powodów	Gamma
Parametry modelu szacującego użyteczności	Wielowymiarowy normalny
Zużycie tryptanów w doraźnym leczeniu migreny	Wielowymiarowy normalny
Zużycie innych leków w doraźnym leczeniu migreny	Wielowymiarowy normalny
Zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny	Gamma
Liczba utraconych dni w pracy (absenteizm)	Wielowymiarowy normalny
Liczba dni pracy ze zmniejszoną wydajnością (prezenteizm)	Wielowymiarowy normalny

2.13 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inny zalecany wariant dyskontowania, tj. brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.14 Walidacja

2.14.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

2.14.2 Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie wyników analizy (por. Rozdz. 3.1) z wynikami innych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (Aneks 7.1). Porównanie to opisano w dyskusji wyników (por. Rodz. 5).

2.14.3 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z dłuższym horyzontem obserwacji, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że leczenie profilaktyczne migreny z zastosowaniem erenumabu wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (0,54 QALY) oraz pozwala uniknąć 345 dni z migreną w horyzoncie analizy.

Koszty całkowite są większe w przypadku profilaktyki erenumabem, co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania w programie lekowym.

Wartość ICUR z perspektywy NFZ wyniosła 69 986,41 zł/QALY.

Wartość ICUR z perspektywy wspólnej różniła się z uwagi na uwzględnienie kosztów leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej wyniosła 66 713,30 zł/QALY.

Perspektywa społeczna uwzględniała także koszty pośrednie, które są większe przy braku leczenia profilaktycznego o 28,3 tys. zł na pacjenta w horyzoncie analizy. Z perspektywy społecznej wartość ICUR wynosiła 14 043,18 zł/QALY.

Tab. 24. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ.

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Koszt w PL [zł]	████████	████████	████████
Koszty doraźnego leczenia migreny [zł]	████████	████████	████████
Koszty całkowite [zł]	████████	████████	████████
Dni z migreną	1477	1822	-345
QALY	4,96	4,43	0,54
ICUR [zł/QALY]	-	-	69 986,41

Tab. 25. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej.

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Koszt w PL [zł]	████████	0,00 zł	████████
Koszty doraźnego leczenia migreny [zł]	████████	39 909,91 zł	████████
Koszty całkowite [zł]	████████	39 909,91 zł	████████
Dni z migreną	1477	1822	-345
QALY	4,96	4,43	0,54
ICUR [zł/QALY]	-	-	66 713,30

Tab. 26. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy społecznej.

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Koszt w PL [zł]	████████	0,00 zł	████████

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Koszty doraźnego leczenia migreny [zł]	██████████	39 909,91 zł	██████████
Koszty pośrednie	██████████	160 074,11 zł	██████████
Koszty całkowite [zł]	██████████	199 984,02 zł	██████████
Dni z migreną	1477	1822	-345
QALY	4,96	4,43	0,54 zł
ICUR [zł/QALY]	-	-	14 043,18

Tab. 27. Cena progowa preparatu Aimovig® dla scenariusza podstawowego.

Opakowanie preparatu Aimovig®	Cena zbytu netto [zł]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
140 mg wstrz.	██████████	██████████	██████████

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 28 dla perspektywy NFZ, w Tab. 29 dla perspektywy wspólnej oraz w Tab. 30 dla perspektywy społecznej. Tab. 31 zawiera oszacowane ceny progowe dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wniosków z analizy podstawowej. Dla wszystkich scenariuszy wyniki znajdują się poniżej progu opłacalności kosztowej.

Największy wpływ na wartość ICUR odnotowano dla długości horyzontu czasowego analizy. Założenie o 10 letnim horyzoncie czasowym w analizie podstawowej można uznać za założenie konserwatywne, biorąc pod uwagę stosunkowo krótki horyzont wyników badania, ale uwzględniając jednocześnie znaczenie choroby przewlekłej jaką jest migrena. Wariant horyzontu dożywotniego był wskazywany przez Komisję w dokumentacji NICE, dlatego też został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Istotny wpływ na wyniki ma również brak uwzględnienia kosztów prezenteizmu w ramach perspektywy społecznej. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że koszt jednego dnia zmniejszonej wydajności w pracy będzie równy połowie kosztu utraconego dnia pracy z powodu nieobecności. Brak uwzględnienia kosztów prezenteizmu zwiększa wartość współczynnika ICUR jednak nadal jest on istotnie mniejszy niż próg opłacalności kosztowej.

Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych			
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	5,78	5,16	0,62
ICUR [zł/QALY]	-	-	67 405,68
Wydłużenie horyzontu do 50 lat			
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	12,19	10,94	1,24
ICUR [zł/QALY]	-	-	28 861,82

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Użyteczności z danych połączonych z badań Tepper 2017 i STRIVE			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	5,16	4,70	0,46
ICUR [zł/QALY]	-	-	81 873,23

Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	5,78	5,16	0,62
ICUR [zł/QALY]	-	-	63 935,03
Wydłużenie horyzontu do 50 lat			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	12,19	10,94	1,24
ICUR [zł/QALY]	-	-	26 006,63
Użyteczności z danych połączonych z badań Tepper 2017 i STRIVE			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	5,16	4,70	0,46
ICUR [zł/QALY]	-	-	78 044,21

Tab. 30. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.

	Erenumab 140 mg	Brak leczenia profilaktycznego	Różnica
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	5,78	5,16	0,62
ICUR [zł/QALY]	-	-	8 086,37
Wydłużenie horyzontu do 50 lat			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	12,19	10,94	1,24
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja erenumabu
Brak kosztów prezenteizmu			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	4,96	4,43	0,54
ICUR [zł/QALY]	-	-	41 710,25
Użyteczności z danych połączonych z badań Tepper 2017 i STRIVE			
Koszty całkowite [zł]			
QALY	5,16	4,70	0,46
ICUR [zł/QALY]	-	-	16 428,34

Tab. 31. Cena progowa erenumabu w analizie wrażliwości.

Opakowanie preparatu Aimovig®	Cena zbytu netto [zł]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych			
140 mg wstrz.			
Wydłużenie horyzontu do 50 lat			
140 mg wstrz.			
Brak kosztów prezenteizmu			
140 mg wstrz.			
Użyteczności z danych połączonych z badań Tepper 2017 i STRIVE			
140 mg wstrz.			

3.3 Analiza probabilistyczna

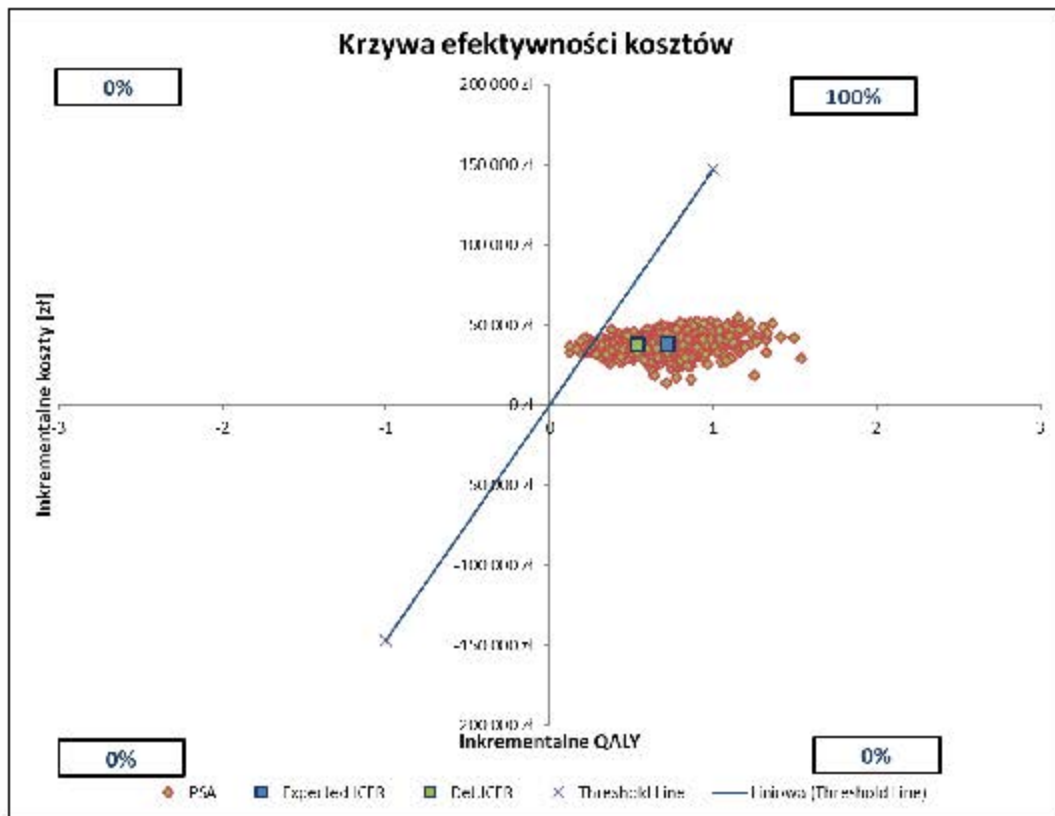
Na poniższych rycinach zamieszczono wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy społecznej. Podsumowane wyniki zebrano w Tab. 32.

Wyniki analizy probabilistycznej są zbieżne z wynikami analizy deterministycznej. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla progu 147 021 zł/QALY z perspektywy NFZ wyniosło 100%. Z perspektywy wspólnej to prawdopodobieństwo było również równe 100%. Dla perspektywy społecznej z 86% prawdopodobieństwem erenumab będzie dominował.

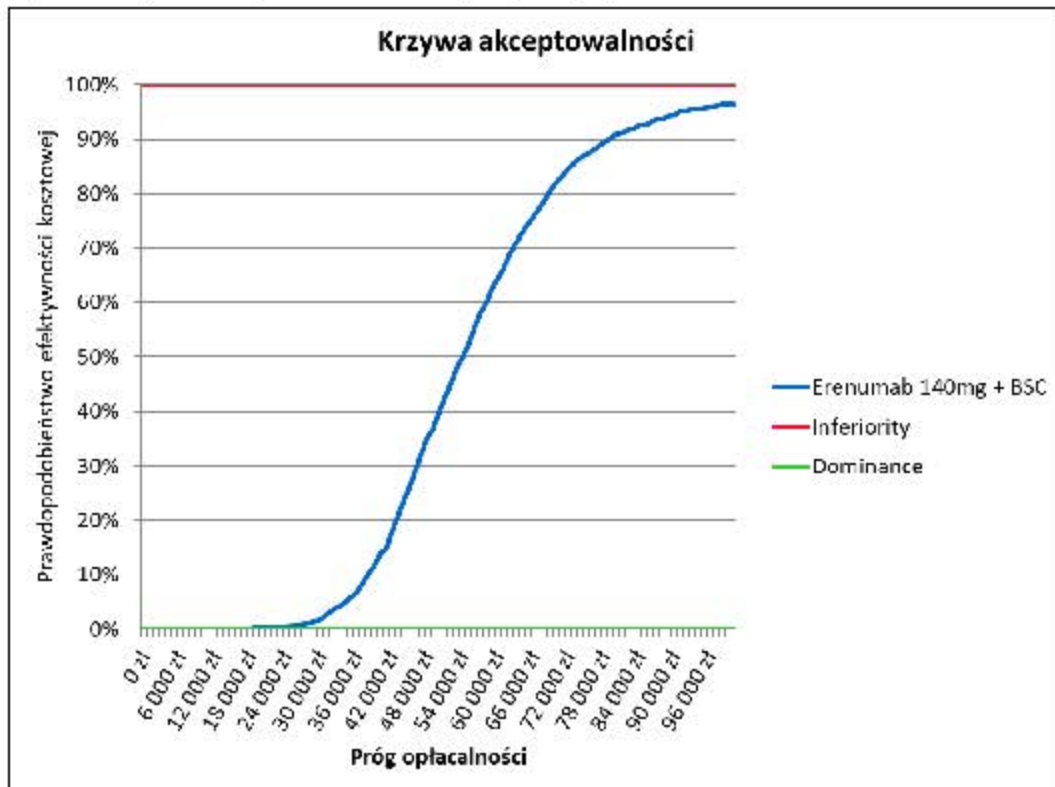
Tab. 32. Wyniki analizy probabilistycznej.

Wariant analizy	Delta QALY	Delta Koszt całkowity [zł]	Średni ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ	0,72	██████████	52 785
Perspektywa wspólna	0,71	██████████	50 417
Perspektywa społeczna	0,72	██████████	12 578

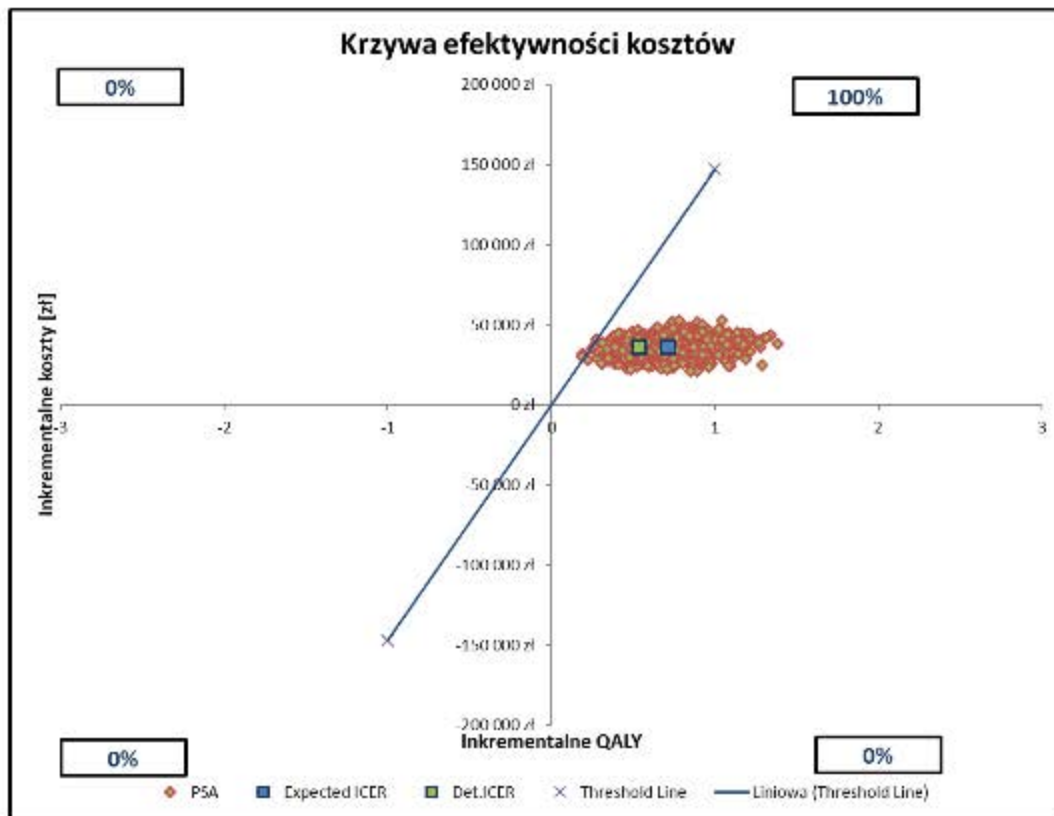
Ryc. 5. Wyniki analizy probabilistycznej dla perspektywy NFZ.



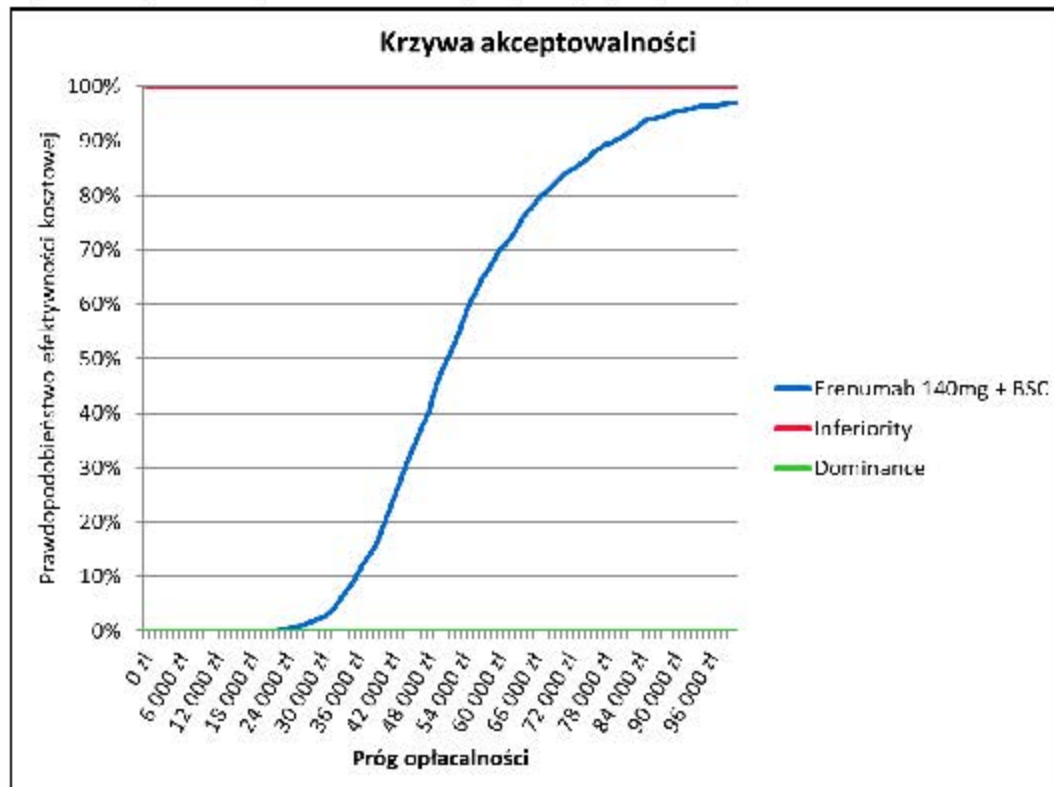
Ryc. 6. Krzywa akceptowalności dla perspektywy NFZ.



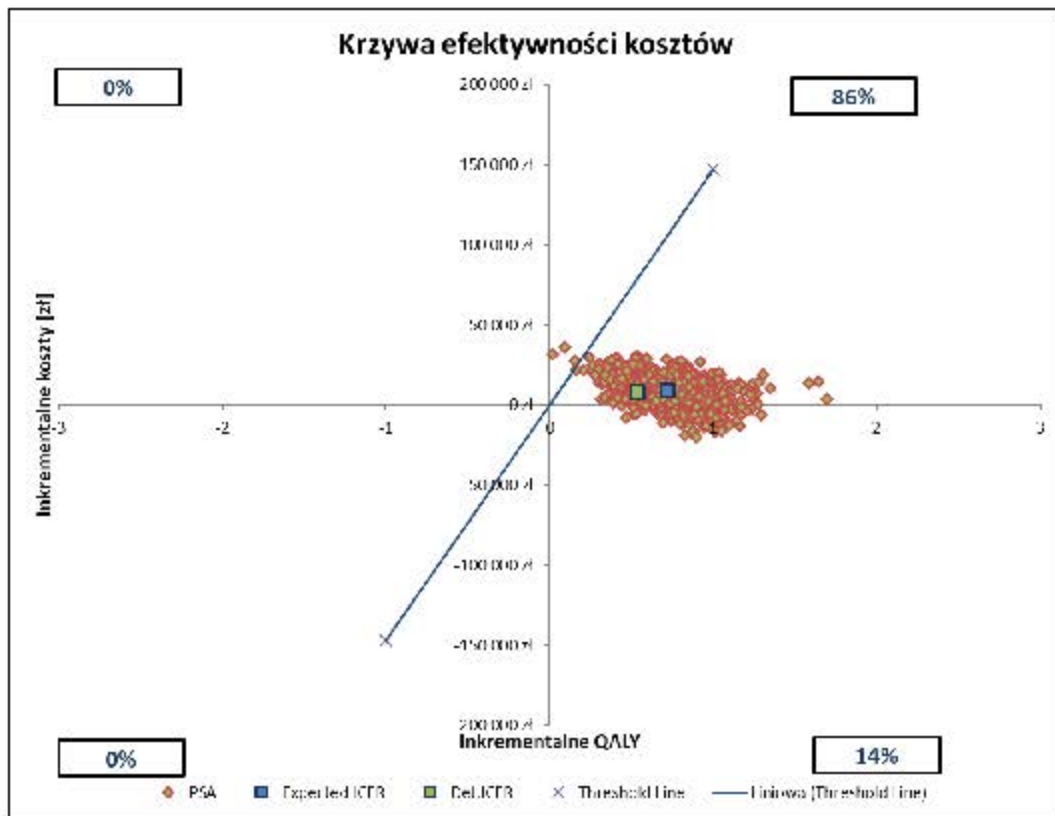
Ryc. 7. Wyniki analizy probabilistycznej perspektywy wspólnej.



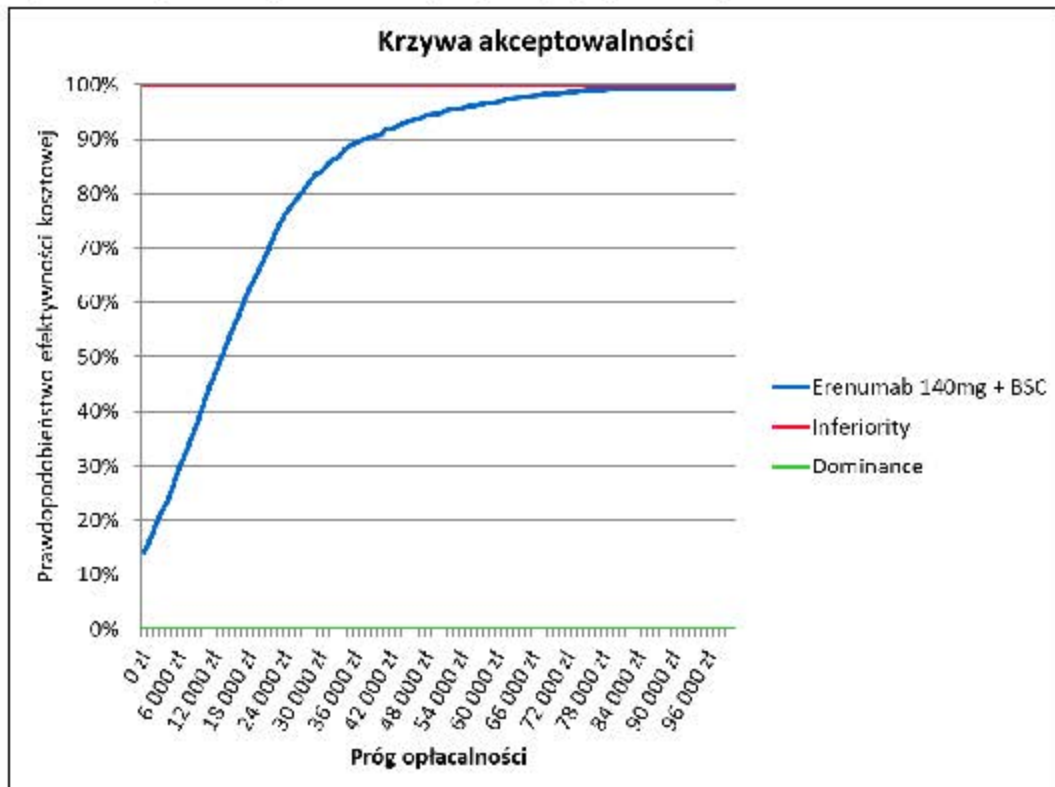
Ryc. 8. Krzywa akceptowalności dla perspektywy wspólnej.



Ryc. 9. Wyniki analizy probabilistycznej perspektywy społecznej.



Ryc. 10. Krzywa akceptowalności perspektywy społecznej.



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest uwzględnienie zestawu użyteczności, które zostały oszacowane w oparciu o zmapowanie do kwestionariusza EQ-5D wyników jakości życia uzyskanych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla migreny. Kwestionariusze specyficzne są częściej stosowane w badaniach migreny i trudniej jest uzyskać ocenę jakości życia bezpośrednio z kwestionariuszy generycznych, w szczególności z EQ-5D. Dużą zaletą wybranego zestawu użyteczności jest jednak fakt, że pochodzą one z jednego badania i pozwalają na oszacowanie (model statystyczny) zależności wartości użyteczności od średniej liczby dni z migreną w miesiącu. Ponadto wyniki jakości życia pochodzą z tego samego badania, z którego pozyskano dane o skuteczności leczenia. W kontekście dopasowania populacji daje to możliwość zwiększenia wiarygodności oszacowania wartości użyteczności.

Innym ograniczeniem jest ocena zużycia zasobów w doraźnym leczeniu migreny. Nie odnaleziono specyficznego badania określającego zużycie zasobów i strukturę rynku leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny w Polsce. W związku z tym, zdecydowano o przeprowadzeniu dedykowanego badania ankietowego wśród ekspertów. Dzięki temu, uśredniając wskazania czterech klinicystów, uzyskano obraz praktyki klinicznej leczenia migreny w Polsce. Odpowiedzi w ankiecie przy ocenie częstości zużycia zasobów w zależności od nasilenia migreny oraz przy ocenie struktury rynku leków wydają się być w znacznej mierze spójne.

Ograniczeniem analizy jest również oparcie oceny kosztów pośrednich o wskazania kwestionariusza MIDAS wykorzystanego w badaniu klinicznym Tepper 2017, a nie dotyczące polskiej populacji. Wyniki z tego kwestionariusza zapewniają jednak spójność pod kątem ocenianej w modelu populacji. Inne ograniczenie związane z oszacowaniem kosztów pośrednich to koszt utraconej wydajności w pracy (prezenteizm). Założono, że koszt ten będzie wynosił połowę wyceny kosztu utraconego dnia pracy (absenteizmu). Trudno jest oszacować koszty związane z wydajnością pracy, ale eksperci wskazują, że takie koszty niewątpliwie są ponoszone (Raport Koszty pośrednie HTA). Niepewność co do tego założenia zasygnalizowano w analizie wrażliwości, gdzie przetestowano scenariusz bez uwzględniania w ocenie kosztów prezenteizmu.

5 Dyskusja

Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności-kosztów (CUA), wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę i adaptując go do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Miarą wyników efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz redukcja liczby dni z migreną. Uzyskany wynik w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) porównano z obowiązującym obecnie w Polsce progiem efektywności kosztowej wynoszącym 147 021 zł/QALY.

Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty horyzont jest kompromisem biorąc pod uwagę stosunkowo krótki horyzont badania Tepper 2017, ale jednocześnie uwzględniając znaczenie choroby przewlekłej jaką jest migrena. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający przyjęcie horyzontu dożywoźotniego (50 lat przy średnim wieku populacji wynoszącym ponad 40 lat), który wskazywany był w dokumentacji NICE dla erenumabu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz społecznej, w której uwzględniono również koszty pośrednie, wynikające z nieobecności w pracy oraz utraconej wydajności z powodu migreny.

Komparatorem dla leczenia profilaktycznego migreny z zastosowaniem erenumabu jest brak terapii profilaktycznej w ≥ 3 linii leczenia. Populację w modelu stanowią pacjenci z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia. Parametry określające charakterystykę populacji (średni wiek, odsetek kobiet) uzyskano z badania Tepper 2017.

Badanie Tepper 2017 jest podstawowym źródłem parametrów klinicznych, tj. rozkładu pacjentów w zależności od liczby dni z migreną, odpowiedzi na leczenie oraz zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. W modelu przyjęto założenia związane z czasem trwania leczenia oraz przerwy w leczeniu („wakacji lekowych”) w oparciu o zapis proponowanego programu lekowego. W konsekwencji dla każdego stanu w modelu oszacowano rozkład populacji pacjentów w zależności od średniej liczby dni z migreną w miesiącu.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o zarządzenia NFZ, komunikaty DGL, statystyki JGP oraz z uwzględnieniem obowiązującego obwieszczenia MZ. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. Na podstawie wyników dedykowanego badania ankietowego wśród czterech ekspertów klinicznych oszacowano zużycie zasobów oraz strukturę rynku leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny. Koszty pośrednie oszacowano w oparciu o wyniki kwestionariusza MIDAS z badania Tepper 2017, wskazującego na liczbę utraconych dni i wydajności w pracy, oraz w oparciu o wskaźniki ekonomiczne z danych GUS za rok 2017 (aktualnie dostępne). Scenariusz z brakiem uwzględnienia kosztów prezenteizmu zaadresowano w analizie wrażliwości.

W analizie zastosowano zestaw użyteczności pochodzący z głównego badania będącego źródłem danych o skuteczności leczenia. W badaniu tym zastosowano specyficzny dla migreny kwestionariusz MSQ, którego wyniki następnie mapowano do kwestionariusza EQ-5D. Przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, jednak nie odnaleziono źródła lepiej dopasowanego do kryteriów stanów zdrowia w modelu.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że leczenie profilaktyczne migreny z zastosowaniem erenumabu wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (0,54 QALY) oraz pozwala uniknąć 345 dni z migreną w horyzoncie analizy. Koszty całkowite są większe w przypadku profilaktyki erenumabem, co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania w programie lekowym.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego wyniosła 69 986,41 zł/QALY z perspektywy NFZ.

Wyniki z perspektywy wspólnej dość znacznie różniły się od wyników z perspektywy NFZ, co było związane z uwzględnieniem w perspektywie wspólnej kosztów ponoszonych przez pacjentów na zakup leków (w większości nierefundowanych) w doraźnym leczeniu ataków migreny. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego wyniosła 66 713,30 zł/QALY.

Perspektywa społeczna uwzględniała także koszty pośrednie, które są większe przy braku leczenia profilaktycznego o 28,3 tys. zł. Z perspektywy społecznej wartość ICUR wynosiła 14 043,18 zł/QALY.

Wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków z analizy. Największy wpływ na końcowe wyniki mają scenariusze z wydłużonym horyzontem analizy oraz brakiem uwzględniania kosztów prezenteizmu.

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ wskazują, że leczenie profilaktyczne erenumabem jest efektywne kosztowo z prawdopodobieństwem 100%.

Wyniki innych analiz

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono dwie publikacje dotyczące analizy efektywności kosztowej leczenia profilaktycznego erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą (Lipton 2018, Sussman 2018). Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki każdej z nich.

Lipton 2018

W analizie ekonomicznej porównywano zastosowanie leczenia profilaktycznego erenumabem w dawce 140 mg z brakiem leczenia profilaktycznego (ang. *standard care*, SC, opieka standardowa) w populacji pacjentów z migreną. W analizie tej uwzględniano wyniki pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną, po co najmniej jednej linii wcześniejszego leczenia. Analiza wykorzystywała model Markova z trzema stanami zdrowia (na leczeniu, bez leczenia, zgon). Model wykorzystywał dane z badań klinicznych erenumabu określających skuteczność w zakresie redukcji dni z migreną w miesiącu (MMD). Wynikiem analizy były inkrementalne koszty, QALY oraz zakres cen progowych erenumabu dla wejściowego zakresu progu efektywności kosztowej. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy (Tab. 33) wskazują, że zastosowanie profilaktyki w postaci erenumabu wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (0,1849) oraz mniejszym kosztem związanym z doraźnym leczeniem migreny (- 8 482 USD, - 32 222 PLN przy kursie NBP z dnia 17.06.2019 r. równym 3,7989 PLN za USD). W kosztach tych nie uwzględniano jednak kosztu erenumabu.

Tab. 33. Wyniki analizy ekonomicznej Lipton 2018 (Lipton 2018).

	Erenumab	SC	Inkrementalne
QALY	5,1437	4,9588	0,1849
Koszty związane z doraźnym leczeniem migreny	\$121,407	\$129,889	-\$8,482
jw. w PLN	461 213 PLN	493 435 PLN	-32 222 PLN
Cena progowa (Societal value based price)*	\$14,238 - \$23,998		
jw. w PLN	54 089 - 91 166 PLN		

*Dla progu opłacalności w zakresie \$100,000 - \$200,000 za QALY; **1 \$ = 3,7989 PLN (średni kurs NBP z dnia 17.06.2019, NBP 2019).

Porównując wyniki analizy Lipton 2018 widać przede wszystkim istotną różnicę w kosztach doraźnego leczenia migreny w USA i w Polsce. Uwzględnienie w populacji również migreny epizodycznej oraz ograniczenia do populacji z co najmniej jedną linią wcześniejszego leczenia jest najprawdopodobniej przyczyną różnic w wyniku QALY. W analizie nie przedstawiono natomiast wyniku ICUR, ponieważ nie określono w niej ceny erenumabu.

Sussman 2018

W analizie efektywności kosztów Sussman 2018 porównywano zastosowanie leczenia profilaktycznego erenumabem w dawce 140 mg z brakiem leczenia profilaktycznego (ang. *no preventive treatment*, NPT) w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną, po co najmniej jednej linii wcześniejszego leczenia. W analizie zastosowano połączenie symulacji Monte Carlo z kohortowym modelem Markowa w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej i płatnika. Podobnie jak w niniejszej analizie oraz analizie Lipton 2018 koszty wynikające z zużycia zasobów oraz użyteczności były wynikiem rozkładu proporcji pacjentów w zależności od MMD. Wynikiem analizy były inkrementalne koszty, QALY oraz wskaźnik ICUR.

W Tab. 34 zaprezentowano wyniki wyodrębnione dla populacji migreny przewlekłej. Wskazują one, że zastosowanie profilaktyki w postaci erenumabu wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (0,10) oraz mniejszymi kosztami całkowitymi (- 1 949 USD, - 7 404 PLN przy kursie NBP z dnia 17.06.2019 r. równym 3,7989 PLN za USD) w perspektywie społecznej oraz większymi kosztami całkowitymi (2 319 USD, 8 810 PLN) z perspektywy płatnika.

Tab. 34. Wyniki analizy ekonomicznej Sussman 2018 (Sussman 2018).

	Inkrementalne, p. społeczna	Inkrementalne, p. płatnika
QALY/pacjenta	0,10	0,10
Koszty całkowite/pacjenta	-\$1,949	\$2,319
jw. w PLN*	-7 404 PLN	8 810 PLN
ICUR	Dominacja erenumabu	\$23,079
jw. w PLN*	-	87 675

*1 \$ = 3,7989 PLN (średni kurs NBP z dnia 17.06.2019, NBP 2019)

W analizie Sussman 2018, podobnie jak w Lipton 2018 mamy do czynienia z mieszaną populacją, choć zaprezentowano wyniki dla populacji z migreną przewlekłą. Trudno jednak porównywać te wyniki z wynikami niniejszej analizy z uwagi na długość przyjętego horyzontu czasowego. Można jednak zaobserwować zależność wskaźnika ICUR od długości horyzontu,

obserwowaną w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości (tj. wydłużenie horyzontu powoduje zmniejszenie wskaźnika ICUR).

6 Wnioski

Zastosowanie leczenia profilaktycznego erenumabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu z brakiem takiego leczenia.

W każdym wariantcie analizy leczenie erenumabem jest efektywne kosztowo (ICUR poniżej wartości progu efektywności kosztowej).

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leczenia profilaktycznego erenumabem we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 12.06.2019;
- Cochrane Library: do 12.06.2019;
- EMBASE do 12.06.2019.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 35, Tab. 36, Tab. 37). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 11).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z migreną przewlekłą
<i>Rodzaj interwencji:</i>	leczenie profilaktyczne erenumabem
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Wyniki przeglądu opisano w rozdziale zawierającym dyskusję.

Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 12.06.2019.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2862
2	„Quality of Life”[Mesh]	176937
3	„Value of Life”[Mesh]	5647
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	11076
5	„Models, Economic”[Mesh]	14165
6	„Markov Chains”[Mesh]	13441

7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	26789
8	„Decision Trees”[Mesh]	10577
9	economic* [tw]	639608
10	cost* [tw]	537800
11	costing* [tw]	4518
12	costly [tw]	32697
13	costed [tw]	329
14	price* [tw]	34251
15	pricing* [tw]	4980
16	pharmacoeconomic* [tw]	3849
17	„quality of life” [tw]	300625
18	qol* [tw]	35233
19	hrqol* [tw]	14605
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	4761
21	qaly* [tw]	9535
22	cba [tw]	26403
23	cea [tw]	26403
24	cua [tw]	1149
25	utilit* [tw]	190342
26	markov* [tw]	26431
27	„monte carlo” [tw]	53521
28	„decision tree” [tw]	6315
29	„decision model” [tw]	1660
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1551822
31	Erenumab [Supplementary Concept]	33
32	Erenumab [tw]	93
33	Aimovig	93
34	AMG 334	95
35	#31 or #32 or #33 or #34	95
36	(#30 and #35)	18

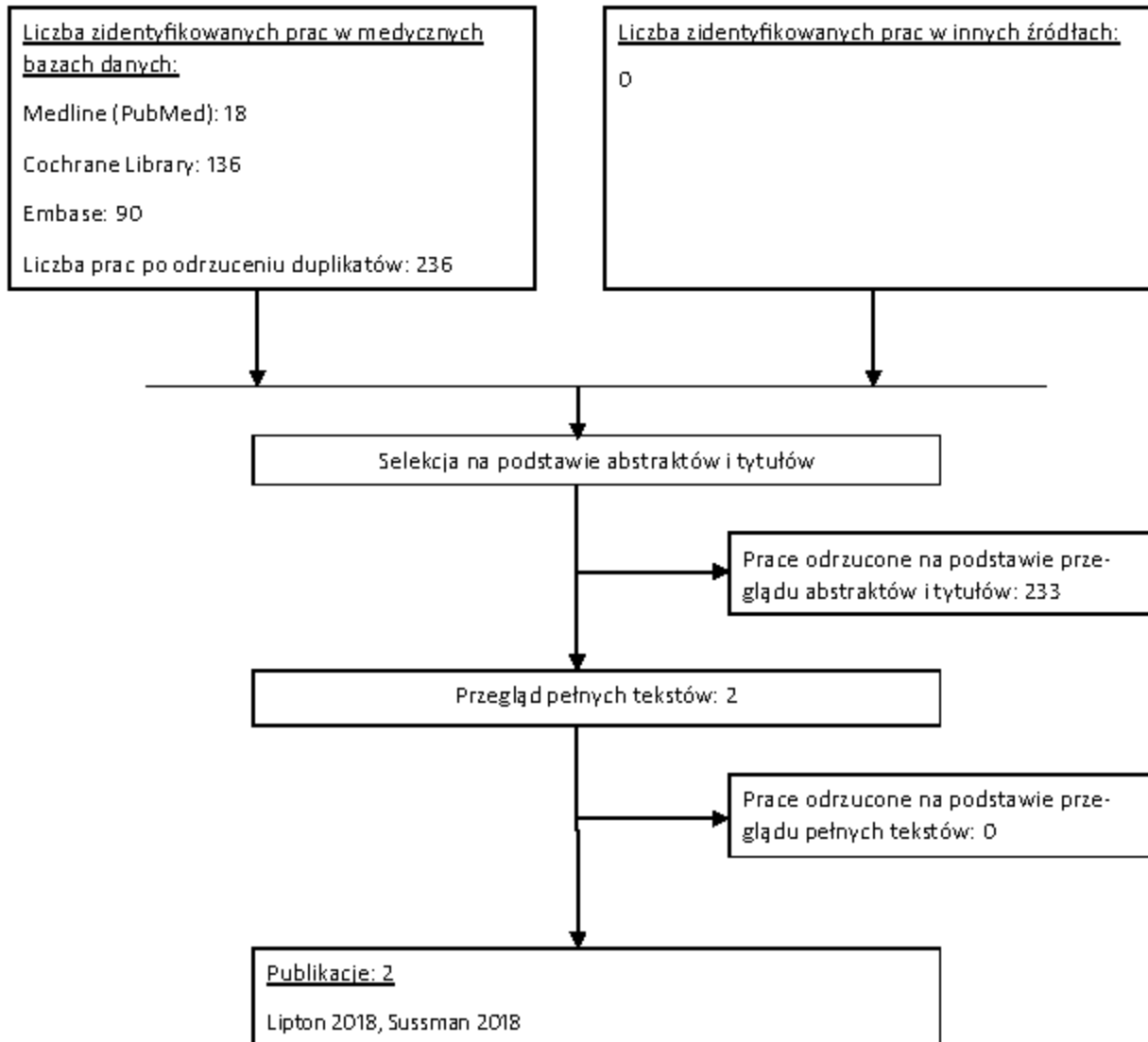
Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 12.06.2019.

1	Erenumab	108
2	Aimovig	0
3	AMG 334	57
4	#1 OR #2 OR #3	136

Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 12.06.2019.

1	'Erenumab'/syn AND [embase]/lim	312
2	'Erenumab'/exp AND [embase]/lim	283
3	'Amg 334'/syn AND [embase]/lim	312
4	'Amg 334'/exp AND [embase]/lim	283
5	'Aimovig'/syn AND [embase]/lim	283
6	'Aimovig'/exp AND [embase]/lim	283
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	312
8	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	579603
9	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	456201
10	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	219
11	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	22500
12	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	9968
13	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	228642
14	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	580187
15	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	39341
16	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	7047
17	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	55598
18	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	4605
19	'quality of life ':ab,ti AND [embase]/lim	322439
20	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	20868
21	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	21971
22	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	16435
23	cba:ab,ti AND [embase]/lim	10759
24	cea:ab,ti AND [embase]/lim	28088
25	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1035
26	tility*:ab,ti AND [embase]/lim	216127
27	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	20857
28	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	31187
29	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	118193
30	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1810372
31	#14 AND #37	90

Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następującą bazę danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 13.06.2019;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 38). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 12).

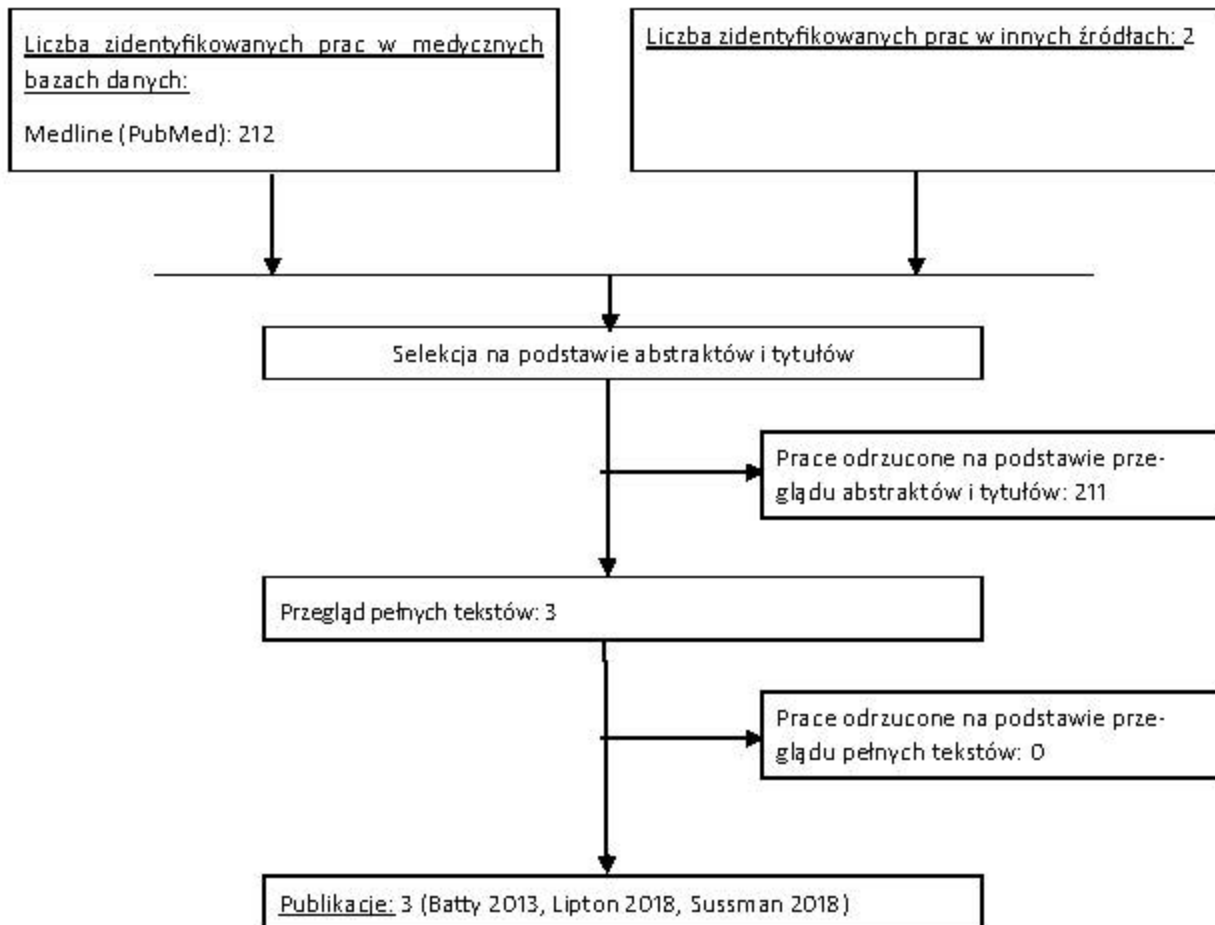
Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	użyteczności dla stanów zdrowia zgodnych z opisanymi w modelu; użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D; w miarę możliwości z jednego źródła
<i>Populacja:</i>	pacjenci migreną przewlekłą
<i>Stan publikacji</i>	pełne teksty
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Tab. 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 13.06.2019.

1	EQ 5D [tw]	6997
2	EQ5D [tw]	502
3	EuroQoL [tw]	4858
4	EQ-5D-3L [tw]	712
5	Utility [tw]	184623
6	QALY [tw]	7840
7	cost-utility [tw]	4399
8	cost-effectiveness [tw]	55661
9	utilities [tw]	6553
10	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9)	245652
11	Migraine Disorders [Mesh]	25946
12	Migraine with Aura [Mesh]	1798
13	Migraine without Aura [Mesh]	730
14	Migraine Disorders [tw]	24181
15	Migraine with Aura [tw]	3155
16	Migraine without Aura [tw]	2049
17	Migraine [tw]	36591
18	Chronic migraine [tw]	1849
19	Transformed migraine [tw]	193
20	Migraine headache [tw]	2344
31	(#12 and #20 and #30)	396
32	(#12 and #20 and #30) Filters activated: published in the last 10 years.	212

Ryc. 12. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



7.3 Tablice trwania życia

Tab. 39. Tablica trwania życia (GUS 2017).

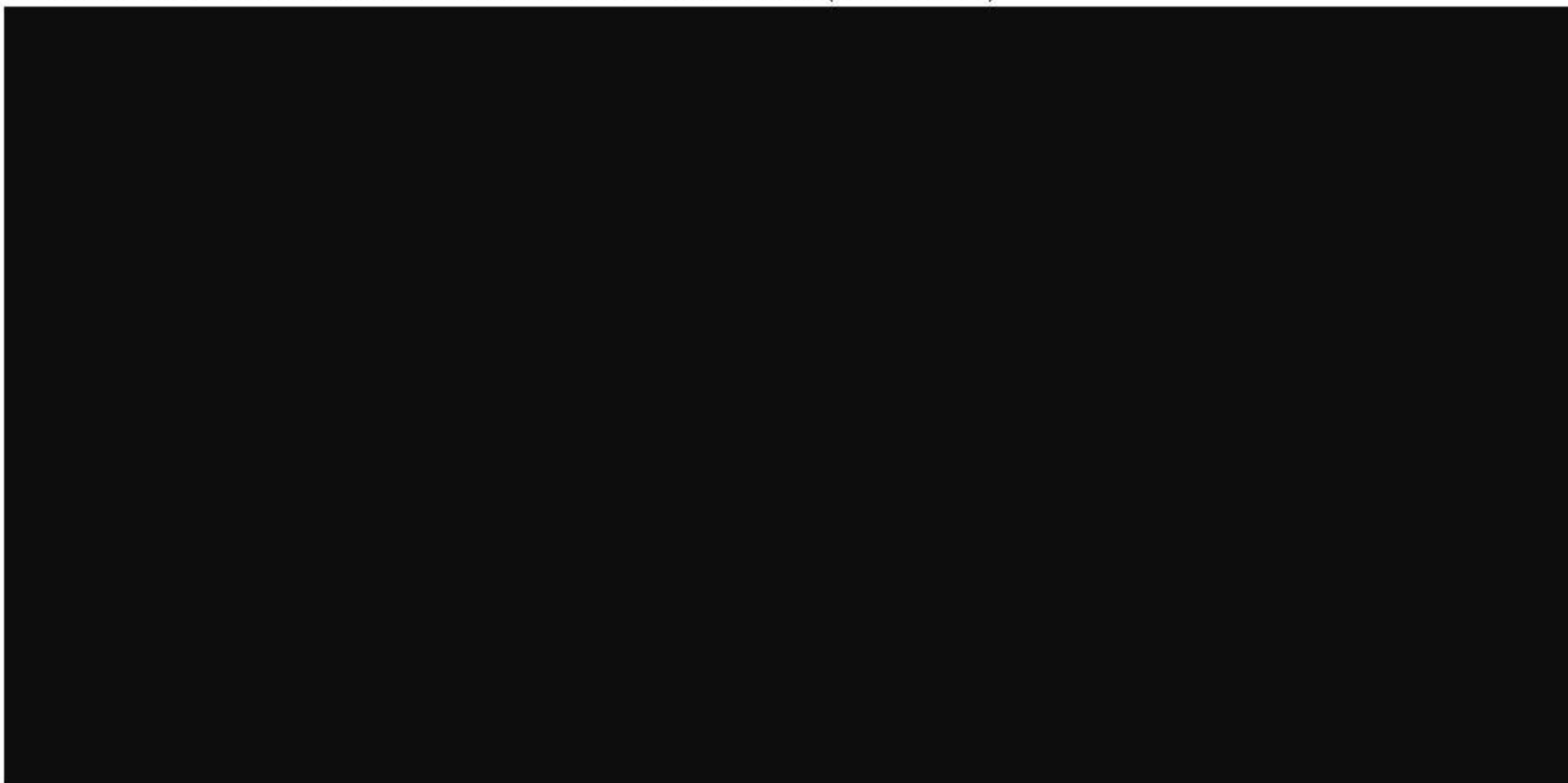
Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00446	0,00361	51	0,00724	0,00272
1	0,00028	0,00023	52	0,00797	0,00301
2	0,00019	0,00015	53	0,00877	0,00334
3	0,00013	0,00010	54	0,00964	0,00370
4	0,00010	0,00008	55	0,01059	0,00409
5	0,00009	0,00008	56	0,01161	0,00452
6	0,00009	0,00008	57	0,01270	0,00499
7	0,00009	0,00008	58	0,01386	0,00550
8	0,00009	0,00007	59	0,01509	0,00605
9	0,00009	0,00007	60	0,01640	0,00665
10	0,00010	0,00007	61	0,01778	0,00730
11	0,00010	0,00008	62	0,01922	0,00801

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
12	0,00011	0,00010	63	0,02073	0,00877
13	0,00013	0,00012	64	0,02231	0,00960
14	0,00017	0,00014	65	0,02394	0,01048
15	0,00022	0,00016	66	0,02565	0,01143
16	0,00032	0,00019	67	0,02741	0,01243
17	0,00045	0,00022	68	0,02926	0,01350
18	0,00059	0,00024	69	0,03121	0,01463
19	0,00071	0,00026	70	0,03329	0,01585
20	0,00080	0,00026	71	0,03555	0,01718
21	0,00085	0,00025	72	0,03806	0,01866
22	0,00088	0,00024	73	0,04086	0,02035
23	0,00090	0,00023	74	0,04404	0,02232
24	0,00093	0,00023	75	0,04765	0,02464
25	0,00097	0,00023	76	0,05174	0,02741
26	0,00101	0,00025	77	0,05635	0,03068
27	0,00105	0,00026	78	0,06148	0,03454
28	0,00109	0,00028	79	0,06715	0,03903
29	0,00114	0,00031	80	0,07332	0,04420
30	0,00121	0,00033	81	0,07999	0,05005
31	0,00128	0,00035	82	0,08713	0,05659
32	0,00136	0,00038	83	0,09474	0,06381
33	0,00145	0,00041	84	0,10280	0,07171
34	0,00154	0,00045	85	0,11135	0,08029
35	0,00165	0,00050	86	0,12041	0,08955
36	0,00177	0,00055	87	0,13001	0,09949
37	0,00191	0,00060	88	0,14024	0,11018
38	0,00207	0,00067	89	0,15116	0,12164
39	0,00225	0,00075	90	0,16272	0,13389
40	0,00246	0,00084	91	0,17525	0,14710
41	0,00270	0,00094	92	0,18851	0,16120
42	0,00298	0,00105	93	0,20250	0,17620
43	0,00329	0,00118	94	0,21722	0,19212
44	0,00364	0,00131	95	0,23268	0,20894
45	0,00402	0,00146	96	0,24886	0,22666
46	0,00444	0,00163	97	0,26575	0,24526
47	0,00490	0,00181	98	0,28334	0,26473
48	0,00541	0,00200	99	0,30162	0,28504
49	0,00596	0,00222	100	0,32054	0,30613
50	0,00657	0,00246	-		

7.4 Projekt proponowanego programu lekowego

Załącznik B....

LECZENIE MIGRENY PRZEWLEKŁEJ ERENUMABEM (ICD-10 G43)









7.5 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych

7.5.1 Pytanie 1 - Zużycie zasobów w doraźnym leczeniu migreny

W tabeli proszę określić częstość występowania poszczególnych wizyt/porad (hospitalizacje, porady lekarskie) w ciągu 6 miesięcy (np. 1-2 razy w ciągu pół roku) w zależności od nasilenia migreny (częstość liczby dni z migreną w miesiącu).

Tab. 40. Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 1.

	Brak napadów migreny w miesiącu						Rzadkie napady migreny (1-3 dni z migreną w miesiącu)						Mała częstość napadów migreny (4-7 dni z migreną w miesiącu)						Duża częstość migreny (8-14 dni z migreną w miesiącu)						Migrena przewlekła (≥ 15 dni z migreną w miesiącu)					
	E1	E2	E3	E4	Średnia	SD	E1	E2	E3	E4	Średnia	SD	E1	E2	E3	E4	Średnia	SD	E1	E2	E3	E4	Średnia	SD	E1	E2	E3	E4	Średnia	SD
Hospitalizacje	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porady lekarza specjalisty/neurologa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porady lekarza POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porady pielęgniarki	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porady na izbie przyjęć	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

7.5.2 Pytanie 2 - Struktura i dawkowanie tryptanów w doraźnym leczeniu migreny

W tabeli proszę określić procentową strukturę leków stosowanych na polskim rynku w doraźnym leczeniu migreny oraz określić najczęściej stosowane w tych lekach dawki dzienne.

Tab. 41. Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 2.

Nazwa substancji czynnej	Udział w polskim rynku					Średnia dawka dzienna [mg/tabł.]				
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
Almotryptan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Frowatryptan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Naratryptan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Eletryptan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zolmitryptan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ryzatryptan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sumatryptan podskórnie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sumatryptan doustnie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

7.5.3 Pytanie 3 - Struktura i dawkowanie innych leków w doraźnym leczeniu migreny

W tabeli proszę określić procentową strukturę leków stosowanych na polskim rynku w doraźnym leczeniu migreny oraz określić najczęściej stosowane w tych lekach dawki dzienne.

Tab. 42. Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 3.

Nazwa substancji czynnej	Udział w polskim rynku					Średnia dawka dzienna [mg/tabł.]				
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
Naproxen	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Paracetamol/kodeina	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Paracetamol/metoklopramid	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Paracetamol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ketoprofen	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Nazwa substancji czynnej	Udział w polskim rynku					Średnia dawka dzienna [mg/tabł.]				
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
Kwas acetylosalicylowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ibuprofen	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

7.6 Ceny opakowań tryptanów

Tab. 43. Oszacowanie średniego kosztu dawki 12,5 mg almotryptanu (MP almotryptan).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 12,5 mg
Almotryptan	Almozen	tabletki powlekane; 12,5 mg; 3 tabl.	Zentiva	35,4	11,8
Almotryptan	Almozen	tabletki powlekane; 12,5 mg; 6 tabl.	Zentiva	65,9	11,0
				Średni koszt dawki 12,5 mg	11,4

Tab. 44. Oszacowanie średniego kosztu dawki 40 mg eletryptanu (MP eletryptan).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 40 mg
Eletryptan	Relpax	tabletki; 40 mg; 2 tabl.	Pfizer Europe	43,43	21,7

Tab. 45. Oszacowanie średniego kosztu dawki 2,5 mg zolmitryptanu (MP zolmitryptan).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 2,5 mg
Zolmitryptan	Zolmiles	tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej; 2,5 mg; 2 tabl.	Actavis Group	21,65	10,83
Zolmitryptan	Zolmiles	tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej; 2,5 mg; 6 tabl.	Actavis Group	50,46	8,41
Zolmitryptan	Zolmiles	tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej; 5 mg; 2 tabl.	Actavis Group	34,54	8,64
Zolmitryptan	Zolmiles	tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej; 5 mg; 6 tabl.	Actavis Group	82,61	6,88
Zolmitryptan	Zolmitriptan STADA	tabletki; 2,5 mg; 3 tabl.	Stada	27,96	9,32

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 2,5 mg
				Średni koszt dawki 2,5 mg	8,8

Tab. 46. Oszacowanie średniego kosztu dawki 10 mg ryzatryptanu (MP ryzatryptan).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 10 mg
Ryzatryptan	Maxalt RPD 10	liofilizat doustny; 10 mg; 2 saszetki	MSD Polska	49,45	24,73

Tab. 47. Oszacowanie średniego kosztu dawki 6 mg sumatryptanu stosowanego podskórnie (MP sumatryptan podskórnie).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 6 mg
Sumatryptan podskórnie	Imigran	roztwór do wstrzykiwań; 12 mg/ml (6 mg/0,5 ml); 2 strzykawki 0,5 ml + wstrzykiwacz automatyczny	GlaxoSmithKline - Wielka Brytania	b/d	

Tab. 48. Oszacowanie średniego kosztu dawki 50 mg sumatryptanu stosowanego doustnie (MP sumatryptan doustnie).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 50 mg
Sumatryptan doustnie	ApoMigra	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tabl.	Apotex Polska	43,5	3,63
Sumatryptan doustnie	ApoMigra	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tabl.	Apotex Polska	11,5	5,75
Sumatryptan doustnie	ApoMigra	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tabl.	Apotex Polska	27,9	4,65
Sumatryptan doustnie	Cinie 50	tabletki; 50 mg; 2 tabl.	Zentiva	17,48	8,74
Sumatryptan doustnie	Cinie 50	tabletki; 50 mg; 6 tabl.	Zentiva	45,77	7,63
Sumatryptan doustnie	Cinie 100	tabletki; 100 mg; 2 tabl.	Zentiva	32,67	8,17
Sumatryptan doustnie	Cinie 100	tabletki; 100 mg; 6 tabl.	Zentiva	72,99	6,08
Sumatryptan doustnie	Frimig	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tabl.	Orion	18,8	4,70
Sumatryptan doustnie	Frimig	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tabl.	Orion	47,66	3,97
Sumatryptan doustnie	Frimig	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tabl.	Orion	15,6	7,80
Sumatryptan doustnie	Frimig	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tabl.	Orion	30,79	5,13
Sumatryptan doustnie	Imigran	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tabl.	GlaxoSmithKline - Wielka Brytania	312	26,00

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 50 mg
Sumatryptan doustnie	Imigran	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tabl.	GlaxoSmithKline - Wielka Brytania	49,95	24,98
Sumatryptan doustnie	Imigran	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tabl.	GlaxoSmithKline - Wielka Brytania	149,95	24,99
Sumatryptan doustnie	Sumamigren	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tabl.	Polpharma	48,96	12,24
Sumatryptan doustnie	Sumamigren	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tabl.	Polpharma	84,81	7,07
Sumatryptan doustnie	Sumamigren	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tabl.	Polpharma	31,59	15,80
Sumatryptan doustnie	Sumamigren	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tabl.	Polpharma	53,06	8,84
Sumatryptan doustnie	Sumigra 50	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tabl.	Sandoz	17,47	8,74
Sumatryptan doustnie	Sumigra 100	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tabl.	Sandoz	30,78	7,70
Średni koszt dawki 50 mg					10,1

7.7 Ceny opakowań innych leków

Tab. 49. Oszacowanie średniego kosztu dawki 1000 mg naproksenu (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji - marzec 2019*	Koszt dawki dziennej (1000 mg) p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej (1000 mg) p. wspólna [zł]	Koszt dawki dziennej (1000 mg) p. NFZ [zł] (dane DGL)
05909990615438	Anapran, tabl. powł., 275 mg	9,59	5,62	6,78	5500	6%	0,51	1,74	0,52
05909990948536	Anapran, tabl. powł., 275 mg	21,55	16,85	13,13	16500	1%	0,51	1,31	0,52
05909990624515	Anapran, tabl. powł., 550 mg	18,85	11,23	13,24	11000	11%	0,51	1,71	0,52
05909990948543	Anapran, tabl. powł., 550 mg	41,35	33,69	24,51	33000	4%	0,51	1,25	0,52
05909991054991	Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	19,04	15,32	11,38	15000	2%	0,51	1,27	0,52
05909991055066	Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	36,75	30,63	21,44	30000	5%	0,51	1,23	0,52
05909990661404	Apo-Napro, tabl., 250 mg	10,63	7,66	6,8	7500	12%	0,51	1,42	0,52
05909990661435	Apo-Napro, tabl., 250 mg	28,56	22,97	17,08	22500	1%	0,51	1,27	0,52
05909990661442	Apo-Napro, tabl., 500 mg	20,63	15,32	12,97	15000	24%	0,51	1,38	0,52
05909997213224	Apo-Napro, tabl., 500 mg	16,08	15,32	8,42	15000	0%	0,51	1,07	0,51
05909991023782	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	7,32	5,62	4,51	5500	3%	0,51	1,33	0,52
05909991023799	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	14,31	11,23	8,70	11000	5%	0,51	1,30	0,52
05909991023805	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	20,98	16,85	12,56	16500	8%	0,51	1,27	0,52

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji - marzec 2019*	Koszt dawki dziennej (1000 mg) p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej (1000 mg) p. wspólna [zł]	Koszt dawki dziennej (1000 mg) p. NFZ [zł] (dane DGL)
05909991023836	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	40,22	33,69	23,38	33000	4%	0,51	1,22	0,52
05909991040529	Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	10,65	7,66	6,82	7500	3%	0,51	1,42	0,52
05909991040536	Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	17,42	12,76	11,04	12500	1%	0,51	1,39	0,53
05909990644179	Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	10,65	7,66	6,82	7500	2%	0,51	1,42	0,52
05909990644186	Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	19,05	15,32	11,39	15000	5%	0,51	1,27	0,53
05909990914319	Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	8,83	6,88	5,39	2500	0%	1,38	3,53	1,38
05909990914418	Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	13,75	13,75	6,88	5000	0%	1,37	2,75	1,39
05909990860692	Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	10,52	7,66	6,69	7500	0%	0,51	1,40	0,52
05909990466726	Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	18,03	12,76	11,65	12500	0%	0,51	1,44	0,55
05909990466818	Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	14,76	10,21	9,66	10000	1%	0,51	1,48	0,53
05909990860685	Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	19,50	15,32	11,84	15000	1%	0,51	1,30	0,53
Średni koszt dawki dziennej (1000 mg)							0,51	1,41	0,52

* udział w refundacji określono w oparciu o komunikaty DGL o wielkości refundacji w marcu 2019 (Komunikat DGL);

Tab. 50. Oszacowanie średniego kosztu dawki 500 mg/30 mg preparatu złożonego z paracetamolu i kodeiny (MP paracetamol/kodeina).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać, dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 500/30
Paracetamol /kodeina	Effergalgen Codeine	tabletki musujące; 30 mg + 500 mg (1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 30 mg kodeiny); 16 tabl.	UPS SA SAS	14,3	0,89

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 500/30
Paracetamol /kodeina	Paramax-Cod	tabletki; 30 mg + 500 mg (1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 30 mg kodeiny); 10 tabl.	Vitabalans	b/d	
Paracetamol /kodeina	Talvosilen forte	kapsułki; 30 mg + 500 mg (1 kaps. zawiera: 500 mg paracetamolu, 30 mg kodeiny); 10 kaps.	bene-Arzneimittel	15,8	1,58
Paracetamol /kodeina	Ultracod	tabletki; 30 mg + 500 mg (1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 30 mg kodeiny); 30 tabl.	Zentiva	29,9	1,00
Średni koszt dawki 500 mg/30 mg					1,2

Tab. 51. Oszacowanie średniego kosztu dawki 1000 mg paracetamolu (MP paracetamol).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 1000 mg
Paracetamol	Acenol	tabletki; 300 mg; 20 tabl.	Galena	5,92	0,99
Paracetamol	Acenol forte	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Galena	4,51	0,45
Paracetamol	Apap	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	US Pharmacia	33,39	0,67
Paracetamol	Apap	tabletki; 500 mg; 12 tabl.	US Pharmacia	7,05	1,18
Paracetamol	Apap	tabletki; 500 mg; 24 tabl.	US Pharmacia	10,5	0,88
Paracetamol	Apap	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	US Pharmacia	20,3	0,81
Paracetamol	Apap	tabletki; 500 mg; 6 tabl.	US Pharmacia	3,88	1,29
Paracetamol	Codipar	tabletki; 500 mg; 12 tabl.	Angelini	4,4	0,73
Paracetamol	Codipar	tabletki; 500 mg; 24 tabl.	Angelini	6,56	0,55
Paracetamol	Codipar	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	Angelini	10,3	0,41
Paracetamol	Efferalgan	tabletki musujące; 500 mg; 16 tabl.	UPSA SAS	10,06	1,26
Paracetamol	Efferalgan Forte	tabletki musujące; 1 g; 8 tabl.	UPSA SAS	10,2	1,28
Paracetamol	Laboratoria Paracetamol PolfaŁódź	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Bio-Profil Polska	4,18	0,84
Paracetamol	Laboratoria Paracetamol PolfaŁódź	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Bio-Profil Polska	6,2	0,62
Paracetamol	Laboratoria Paracetamol PolfaŁódź	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	Bio-Profil Polska	11	0,44
Paracetamol	Megapar	tabletki musujące; 500 mg; 20 tabl.	Accord Healthcare	bd	

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 1000 mg
Paracetamol	Panacit	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Dr. Max Pharma	bd	
Paracetamol	Panacit	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	Dr. Max Pharma	bd	
Paracetamol	Panadd	tabletki powlekane; 500 mg; 12 tabl.	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	5,19	0,87
Paracetamol	Panadd	tabletki powlekane; 500 mg; 48 tabl.	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	13,69	0,57
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	Accord Healthcare	bd	
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	Accord Healthcare	bd	
Paracetamol	Paracetamol Aflofarm	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Aflofarm Farmacja Polska	3,37	0,67
Paracetamol	Paracetamol Aflofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Aflofarm Farmacja Polska	4,01	0,40
Paracetamol	Paracetamol APTEO MED.	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Synoptis Pharma	2,25	0,45
Paracetamol	Paracetamol APTEO MED.	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Synoptis Pharma	3,65	0,37
Paracetamol	Paracetamol APTEO MED.	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	Synoptis Pharma	7,17	0,29
Paracetamol	Paracetamol B. Braun	roztwór do infuzji; 10 mg/ml; 10 butelek 100 ml	B. Braun Melsungen	78,71	7,87
Paracetamol	Paracetamol B. Braun	roztwór do infuzji; 10 mg/ml; 10 butelek 50 ml	B. Braun Melsungen	bd	
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Biofarm	2,9	0,58
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Biofarm	3,2	0,32
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	Biofarm	5,5	0,22
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 6 tabl.	Biofarm	1,81	0,60
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki powlekane; 1 g; 10 tabl.	Biofarm	5,12	0,51
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	DOZ	5,38	0,54
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 60 tabl.	DOZ	13,3	0,44
Paracetamol	Paracetamol Farmina	czopki; 500 mg; 10 czopków	Farmina	5,35	1,07
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Filofarm	3,9	0,39
Paracetamol	Paracetamol Hasco	czopki; 500 mg; 10 czopków	Hasco-Lek	4,91	0,98
Paracetamol	Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 15 tabl.	Hasco-Lek	4,1	0,55
Paracetamol	Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 30 tabl.	Hasco-Lek	8,4	0,56

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 1000 mg
Paracetamol	Paracetamol Kabi	roztwór do infuzji; 10 mg/ml; 10 fiol. 100 ml	Fresenius Kabi	bd	
Paracetamol	Paracetamol Kabi	roztwór do infuzji; 10 mg/ml; 10 fiol. 50 ml	Fresenius Kabi	bd	
Paracetamol	Paracetamol Teva (Paracetamol 123ratio)	tabletki; 500 mg; 12 tabl.	Teva Pharmaceutical s Polska	2,2	0,37
Paracetamol	Paramax Rapid	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Vitalabans	bd	
Paracetamol	Paramax Rapid	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	Vitalabans	17,59	0,35
Paracetamol	Paramax Rapid	tabletki; 500 mg; 30 tabl.	Vitalabans	bd	
Średni koszt dawki 1000 mg					0,85

Tab. 52. Oszacowanie średniego kosztu dawki 100 mg keto profenu (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji - marzec 2019*	Koszt dawki dziennej (100 mg) p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej (100 mg) p. wspólna [zł]	Koszt dawki dziennej (100 mg) p. NFZ [zł] (dane DGL)
05909990412112	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	12,7	10,21	7,6	3000	8%	0,17	0,42	0,17
05909990413317	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	18,11	13,61	11,31	4000	1%	0,17	0,45	0,17
05909990064694	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	21,43	15,32	13,77	4500	8%	0,17	0,48	0,18
05909990046485	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	14,65	10,21	9,55	3000	75%	0,17	0,49	0,18
05909990794553	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	8,03	6,81	4,63	2000	1%	0,17	1,09	0,47
05909990098514	Profenid, czopki, 100 mg	10,88	9,17	6,3	1000	1%	0,46	0,39	0,18
05909990760718	Profenid, tabl. powł., 100 mg	11,81	10,21	6,71	3000	2%	0,17	0,46	0,18

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji - marzec 2019*	Koszt dawki dziennej (100 mg) p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej (100 mg) p. wspólna [zł]	Koszt dawki dziennej (100 mg) p. NFZ [zł] (dane DGL)
05909990790418	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	12,8	9,53	8,04	2800	4%	0,17	0,48	0,17
05909990675593	Refastin, tabl. powł., 100 mg	14,29	10,21	9,19	3000	8%	0,17	0,42	0,17
Średni koszt dawki dziennej 100 mg							0,17	0,49	0,18

* udział w refundacji określono w oparciu o komunikaty DGL o wielkości refundacji w marcu 2019 (Komunikat DGL);

Tab. 53. Oszacowanie średniego kosztu dawki 100 mg ketoprofenu (MP ketoprofen).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 100 mg
Ketoprofen	Ketonal	kapsułki twarde; 50 mg; 30 kaps.	Sandoz	15,9	1,06
Ketoprofen	Ketonal	roztwór do wstrzykiwań; 50 mg/ml; 10 amp. 2 ml	Sandoz	9,34	0,93
Ketoprofen	Ketonal Active	kapsułki twarde; 50 mg; 10 kaps.	Sandoz	10,85	2,17
Ketoprofen	Ketonal Active	kapsułki twarde; 50 mg; 20 kaps.	Sandoz	19,52	1,95
Ketoprofen	Ketonal Fast	gran. do sporz. roztworu doustnego; 50 mg (1 saszетка zawiera 50 mg ketoprofenu w postaci ketoprofenu z lizyną (80 mg)); 30 dwudzielných saszetek	Sandoz	14	0,93
Ketoprofen	Ketonal forte	tabletki powlekane; 100 mg; 20 tabl.	Sandoz	16,99	0,85
Ketoprofen	Ketonal Sprint	gran. do sporz. roztworu doustnego; 25 mg (1 saszетка zawiera 25 mg ketoprofenu w postaci ketoprofenu z lizyną (40 mg)); 12 saszetek	Sandoz	bd	-
Ketoprofen	Ketoprofen-SF	kapsułki twarde; 50 mg; 20 kaps.	Sun-Farm	8,33	0,83
Średni koszt dawki 100 mg					1,25

Tab. 54. Oszacowanie średniego kosztu dawki 500 mg kwasu acetylosalicylowego (MP kwas acetylosalicylowy).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 500 mg
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Bayer	9,48	0,95
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	Bayer	bd	-

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 500 mg
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Bayer	bd	-
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin Effect	granulat; 500 mg; 10 saszetek	Bayer	17,49	1,75
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin musująca	tabletki musujące; 500 mg; 12 tabl.	Bayer	13,5	1,13
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin Pro	tabletki powlekane; 500 mg; 20 tabl.	Bayer	19,31	0,97
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin Pro	tabletki powlekane; 500 mg; 8 tabl.	Bayer	8,5	1,06
Kwas acetylosalicylowy	Aspirin Pro	tabletki powlekane; 500 mg; 80 tabl.	Bayer	78,65	0,98
Kwas acetylosalicylowy	Etopiryna Pro	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	Medana	4,82	0,48
Kwas acetylosalicylowy	Maxipirin	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	Dr. Max Pharma	bd	-
Kwas acetylosalicylowy	Polopiryna Max	tabletki dojelitowe; 500 mg; 10 tabl.	Polpharma	9,16	0,92
Kwas acetylosalicylowy	Polopiryna Max	tabletki dojelitowe; 500 mg; 20 tabl.	Polpharma	14,21	0,71
Kwas acetylosalicylowy	Pyramidon fast	proszek doustny; 500 mg; 10 saszetek	Adamed	10,34	1,03
Średni koszt dawki 500 mg					1,00

Tab. 55. Oszacowanie średniego kosztu dawki 400 mg ibuprofenu (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji - marzec 2019*	Koszt dawki dziennej (400 mg) p. NFZ [zł]	Koszt dawki dziennej (400 mg) p. wspólna [zł]	Koszt dawki dziennej (400 mg) p. NFZ [zł] (dane DGL)
05909990853540	Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	6,16	5,11	4,25	12000	35%	0,06	0,21	0,07
05909990830732	Ibuprofen Polfarmex, tabl. powl., 200 mg	6,07	5,11	4,16	12000	4%	0,06	0,20	0,07
05909990132928	Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	6,92	5,11	5,01	12000	61%	0,06	0,23	0,07
Średni koszt dawki dziennej 400 mg							0,06	0,22	0,07

* udział w refundacji określono w oparciu o komunikaty DGL o wielkości refundacji w marcu 2019 (Komunikat DGL);

Tab. 56. Oszacowanie średniego kosztu dawki 400 mg ibuprofenu (MP ibuprofenu).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 400 mg
ibuprofen	Ibalgin Maxi	tabletki powlekane; 400 mg; 24 tabl.	Sanofi-Aventis	10,98	0,46
ibuprofen	Ibum Express	kapsułki miękkie; 400 mg; 12 kaps.	Hasco-Lek	7,26	0,61
ibuprofen	Ibum Express	kapsułki miękkie; 400 mg; 24 kaps.	Hasco-Lek	13,31	0,55
ibuprofen	Ibum Express	kapsułki miękkie; 400 mg; 36 kaps.	Hasco-Lek	19,16	0,53
ibuprofen	Ibum Express	kapsułki miękkie; 400 mg; 6 kaps.	Hasco-Lek	4,12	0,69
ibuprofen	Ibum Forte	kapsułki miękkie; 400 mg; 12 kaps.	Hasco-Lek	8,02	0,67
ibuprofen	Ibum Forte	kapsułki miękkie; 400 mg; 24 kaps.	Hasco-Lek	12,95	0,54
ibuprofen	Ibum Forte	kapsułki miękkie; 400 mg; 36 kaps.	Hasco-Lek	17,49	0,49
ibuprofen	Ibumax 400 mg	tabletki powlekane; 400 mg; 10 tabl.	Vitalans	4,5	0,45
ibuprofen	Ibumax 400 mg	tabletki powlekane; 400 mg; 30 tabl.	Vitalans	7,98	0,27
ibuprofen	Ibupar forte	tabletki powlekane; 400 mg; 10 tabl.	Adamed	5,49	0,55
ibuprofen	Ibupar forte	tabletki powlekane; 400 mg; 20 tabl.	Adamed	8,6	0,43
ibuprofen	Ibuprofen Aflofam	tabletki drażowane; 400 mg; 20 tabl.	Aflofam Farmacja Polska	8,65	0,43
ibuprofen	Ibuprofen Forte DOZ	tabletki powlekane; 400 mg; 20 tabl.	DOZ	8,99	0,45
ibuprofen	Ibuprofen Forte DOZ	tabletki powlekane; 400 mg; 60 tabl.	DOZ	17,99	0,30
ibuprofen	Ibuprofen Teva MAX	tabletki powlekane; 400 mg (1 tabl. zawiera 684 mg ibuprofenu z lizyną, co odpowiada 400 mg ibuprofenu); 10 tabl.	Teva Pharmaceuticals Polska	5,2	0,52
ibuprofen	Ibuprofen Teva MAX	tabletki powlekane; 400 mg (1 tabl. zawiera 684 mg ibuprofenu z lizyną, co odpowiada 400 mg ibuprofenu); 20 tabl.	Teva Pharmaceuticals Polska	9,79	0,49
ibuprofen	Ibuprom Max	drażetki; 400 mg; 12 draż.	US Pharmacia	8,22	0,69
ibuprofen	Ibuprom Max	drażetki; 400 mg; 24 draż.	US Pharmacia	12,91	0,54
ibuprofen	Ibuprom Max	drażetki; 400 mg; 48 draż.	US Pharmacia	23,5	0,49
ibuprofen	Ibuprom Max Sprint	kapsułki miękkie; 400 mg; 10 kaps.	US Pharmacia	9,22	0,92
ibuprofen	Ibuprom Max Sprint	kapsułki miękkie; 400 mg; 20 kaps.	US Pharmacia	14,5	0,73
ibuprofen	Ibuprom RR	tabletki powlekane; 400 mg; 12 tabl.	US Pharmacia	9,05	0,75

Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza ekonomiczna

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Średni koszt dawki 400 mg
Ibuprofen	Ibuprom RR	tabletki powlekane; 400 mg; 24 tabl.	US Pharmacia	14,5	0,60
Ibuprofen	Ibuprom RR	tabletki powlekane; 400 mg; 48 tabl.	US Pharmacia	25,15	0,52
Ibuprofen	Iburapid	tabletki powlekane; 400 mg; 10 tabl.	Nord Farm	3,7	0,37
Ibuprofen	Iburapid	tabletki powlekane; 400 mg; 50 tabl.	Nord Farm	14	0,28
Ibuprofen	Laboratoria Polfałódź Ibuprofen MAX	tabletki powlekane; 400 mg; 10 tabl.	Bio-Profil Polska	bd	
Ibuprofen	Laboratoria Polfałódź Ibuprofen MAX	tabletki powlekane; 400 mg; 20 tabl.	Bio-Profil Polska	bd	
Ibuprofen	Laboratoria Polfałódź Ibuprofen MAX	tabletki powlekane; 400 mg; 50 tabl.	Bio-Profil Polska	bd	
Ibuprofen	MIG	tabletki powlekane; 400 mg; 10 tabl.	Berlin-Chemie	7,27	0,73
Ibuprofen	MIG	tabletki powlekane; 400 mg; 20 tabl.	Berlin-Chemie	10,59	0,53
Ibuprofen	Nurofen Express Forte	kapsułki miękkie; 400 mg; 10 kaps.	Reckitt Benckiser Healthcare	8,54	0,85
Ibuprofen	Nurofen Express Forte	kapsułki miękkie; 400 mg; 20 kaps.	Reckitt Benckiser Healthcare	12,97	0,65
Ibuprofen	Nurofen Forte	tabletki powlekane; 400 mg; 12 tabl.	Reckitt Benckiser Healthcare	7,77	0,65
Ibuprofen	Nurofen Forte	tabletki powlekane; 400 mg; 24 tabl.	Reckitt Benckiser Healthcare	12,12	0,51
Ibuprofen	Nurofen Forte	tabletki powlekane; 400 mg; 48 tabl.	Reckitt Benckiser Healthcare	22,95	0,48
Ibuprofen	Nurofen Mięśnie i Stawy Forte	tabletki powlekane; 400 mg (1 tabl. zawiera 512 mg dwuwodnej soli sodowej ibuprofenu, co odpowiada 400 mg ibuprofenu); 12 tabl.	Reckitt Benckiser Healthcare	8,46	0,71
Ibuprofen	Nurofen Mięśnie i Stawy Forte	tabletki powlekane; 400 mg (1 tabl. zawiera 512 mg dwuwodnej soli sodowej ibuprofenu, co odpowiada 400 mg ibuprofenu); 24 tabl.	Reckitt Benckiser Healthcare	15,71	0,65
Średni koszt dawki 400 mg					0,56

7.8 Linki do referencji

Tab. 57. Zestawienie linków do stron internetowych „Medycyny Praktycznej” preparatów paracetamolu i ibuprofenu uwzględnionych w analizie.

Substancja czynna	Linki
Paracetamol	https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/25921,Acoenol-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/25923,Acoend-forte-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/68040,Apap-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/61774,Codipar-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/31114,Efferalgan-tabletki-musujace https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/59957,Efferalgan-Forte-tabletki-musujace https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/57940,Laboratoria-PolfaLodz-Paracetamol-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/96290,Megapar-tabletki-musujace https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/93046,Panacit-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/40682,Panadol-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/94439,Paracetamol-Accord-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/57271,Paracetamol-Afloram-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/86397,Paracetamol-APTEO-MED-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/90884,Paracetamol-B.-Braun-roztwor-do-infuzji https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/92425,Paracetamol-Biofarm-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/82441,Paracetamol-Biofarm-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/90840,Paracetamol-DOZ-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/40783,Paracetamol-Farina-czopki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/51907,Paracetamol-Filofarm-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/51727,Paracetamol-Hasco-czopki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/81253,Paracetamol-Hasco-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/78455,Paracetamol-Kabi-roztwor-do-infuzji https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/81963,Paracetamol-Teva-Paracetamol-123ratio-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/66403,Paramax-Rapid-tabletki
Ibuprofen	https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/64465,Ibargin-Maxi-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/92630,Ibum-Express-kapsulki-miekkie https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/59170,Ibum-Forte-kapsulki-miekkie https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/65947,Ibumax-400-mg-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/90757,Ibupar-forte-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/67129,Ibuprofen-Afloram-tabletki-drazowane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/90836,Ibuprofen-Forte-DOZ-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/89565,Ibuprofen-Teva-MAX-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/69488,Ibuprom-Max-drazetki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/80628,Ibuprom-Max-Sprint-kapsulki-miekkie https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/94454,Ibuprom-RR-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/91662,Iburapid-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/92629,Laboratoria-PolfaLodz-Ibuprofen-MAX-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/66509,MIG-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/89226,Nurofen-Express-Forte-kapsulki-miekkie https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/60209,Nurofen-Forte-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/92428,Nurofen-Miesnie-i-Stawy-Forte-tabletki-powlekane

7.9 Oszacowanie PKB/pracującego

Oszacowanie kosztów pośrednich absencji chorobowej oparto na ostatnich, pełnych danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2017 roku, dotyczących PKB oraz liczby pracujących. Na podstawie powyższych danych oszacowano wartość PKB/pracującego (Tab. 58).

Tab. 58. Dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące PKB i liczby pracujących w 2017 roku (GUS 2019).

Parametr	Dane
Produkt Krajowy Brutto (PKB) [mln zł]	1 989 314
Liczba pracujących [tys.]	15 710,8
Oszacowany PKB/pracującego (oszacowanie własne)	126 620,80

7.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 59 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.11 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe zamieszczono w Rozdz. 2.9
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe Aimovig®.
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.13
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyczenia oszacowań; 	Rozdział 2.11
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 2.11
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej i społecznej. Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy analizy.

Wymaganie	Rozdział / Tabela
	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych w rozdziale 7.1
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.....	10
Ryc. 2. Wyniki fazy przedłużonej badania RCT (dane Wnioskodawcy).....	13
Ryc. 3. Średnie wyniki użyteczności w zależności od częstości migreny na podstawie badania Tepper 2017 (dane Wnioskodawcy).....	23
Ryc. 4. Średnie wyniki użyteczności w zależności od częstości migreny na podstawie połączonych danych z badań Tepper 2017 i STRIVE (dane Wnioskodawcy).....	23
Ryc. 5. Wyniki analizy probabilistycznej dla perspektywy NFZ.....	33
Ryc. 6. Krzywa akceptowalności dla perspektywy NFZ.....	33
Ryc. 7. Wyniki analizy probabilistycznej perspektywy wspólnej.....	34
Ryc. 8. Krzywa akceptowalności dla perspektywy wspólnej.....	34
Ryc. 9. Wyniki analizy probabilistycznej perspektywy społecznej.....	35
Ryc. 10. Krzywa akceptowalności perspektywy społecznej.....	35
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	45
Ryc. 12. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).....	47

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Charakterystyka pacjentów w badaniu Tepper 2017.	9
Tab. 3. Odsetek odpowiedzi na leczenie zgodne z kryterium 50% (dane z modelu ekonomicznego).	11
Tab. 4. Odsetek pacjentów przerywających leczenie w wyniku zdarzeń niepożądanych (Tepper 2017).	12
Tab. 5. Długotrwały wskaźnik zakończenia leczenia z innych powodów niż zdarzenia niepożądane (dane z modelu ekonomicznego).	12
Tab. 6. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu oszacowana na podstawie wyników z badania Tepper 2017.	14
Tab. 7. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu w poszczególnych stanach zdrowia (na podstawie założeń i obliczeń w modelu ekonomicznym).	14
Tab. 8. Cena preparatu Aimovig® zadeklarowana przez wnioskodawcę.	16
Tab. 9. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 75/2018/DGL (Załącznik 1k 75/2018/DGL-tekst ujednolicony)	17
Tab. 10. Koszt porady psychiatrycznej dla dorosłych zgodnie z Zarządzeniem nr 41/2018/DSOZ (Załącznik 1 41/2018/DSOZ).	17
Tab. 11. Podsumowanie łącznego kosztu monitorowania w PL na cykl.	17
Tab. 12. Wycena punktu w ramach poradni psychiatrycznej (Informator o umowach NFZ, Umowy NFZ 2019).	17
Tab. 13. Średnie wartości zużycia zasobów na cykl zgodnie ze wskazaniem ekspertów. ...	18
Tab. 14. Oszacowanie kosztu hospitalizacji w doraźnym leczeniu migreny (JGP 2017).	18
Tab. 15. Wycena świadczenia specjalistycznego (Załącznik 5a 22/2018/DSOZ).	19
Tab. 16. Oszacowanie kosztu 1 dnia terapii tryptanami w doraźnym leczeniu migreny.	20
Tab. 17. Oszacowanie kosztu 1 dnia terapii innymi lekami w doraźnym leczeniu migreny.	20
Tab. 18. Oszacowanie kosztu jednego dnia nieobecności w pracy.	21
Tab. 19. Parametry wielopoziomowego modelu szacującego wartości użyteczności w zależności od MMD (model ekonomiczny).	22
Tab. 20. Parametry wielopoziomowego modelu szacującego wartości użyteczności w zależności od MMD dla połączonych danych z dwóch badań (model ekonomiczny).	23
Tab. 21. Zestawienie parametrów modelu.	24
Tab. 22. Scenariusze analizy wrażliwości.	26
Tab. 23. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie probabilistycznej.	26
Tab. 24. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ.	28
Tab. 25. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej.	28
Tab. 26. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy społecznej.	28

Tab. 27. Cena progowa preparatu Aimovig® dla scenariusza podstawowego.....	29
Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	29
Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.	30
Tab. 30. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.	30
Tab. 31. Cena progowa erenumabu w analizie wrażliwości.....	31
Tab. 32. Wyniki analizy probabilistycznej.....	32
Tab. 33. Wyniki analizy ekonomicznej Lipton 2018 (Lipton 2018).....	39
Tab. 34. Wyniki analizy ekonomicznej Sussman 2018 (Sussman 2018).....	39
Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 12.06.2019.....	42
Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 12.06.2019.....	43
Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 12.06.2019.....	44
Tab. 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 13.06.2019.....	46
Tab. 39. Tablica trwania życia (GUS 2017).....	47
Tab. 40. Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 1.	53
Tab. 41. Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 2.	54
Tab. 42. Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 3.	54
Tab. 43. Oszacowanie średniego kosztu dawki 12,5 mg almotryptanu (MP almotryptan). ..	55
Tab. 44. Oszacowanie średniego kosztu dawki 40 mg eletriptanu (MP eletriptan).	55
Tab. 45. Oszacowanie średniego kosztu dawki 2,5 mg zolmitryptanu (MP zolmitryptan). ..	55
Tab. 46. Oszacowanie średniego kosztu dawki 10 mg ryzatryptanu (MP ryzatryptan).	56
Tab. 47. Oszacowanie średniego kosztu dawki 6 mg sumatryptanu stosowanego podskórnie (MP sumatryptan podskórnie).	56
Tab. 48. Oszacowanie średniego kosztu dawki 50 mg sumatryptanu stosowanego doustnie (MP sumatryptan doustnie).	56
Tab. 49. Oszacowanie średniego kosztu dawki 1000 mg naproksenu (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).....	58
Tab. 50. Oszacowanie średniego kosztu dawki 500 mg/30 mg preparatu złożonego z paracetamolu i kodeiny (MP paracetamol/kodeina).	59
Tab. 51. Oszacowanie średniego kosztu dawki 1000 mg paracetamolu (MP paracetamol).	60
Tab. 52. Oszacowanie średniego kosztu dawki 100 mg ketoprofenu (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).....	62
Tab. 53. Oszacowanie średniego kosztu dawki 100 mg ketoprofenu (MP ketoprofen).	63
Tab. 54. Oszacowanie średniego kosztu dawki 500 mg kwasu acetylosalicylowego (MP kwas acetylosalicylowy).	63
Tab. 55. Oszacowanie średniego kosztu dawki 400 mg ibuprofenu (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).....	64

Tab. 56. Oszacowanie średniego kosztu dawki 400 mg ibuprofenu (MP ibuprofenu)	65
Tab. 57. Zestawienie linków do stron internetowych „Medycyny Praktycznej” preparatów paracetamolu i ibuprofenu uwzględnionych w analizie.	67
Tab. 58. Dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące PKB i liczby pracujących w 2017 roku (GUS 2019)	68
Tab. 59 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	68

Bibliografia

- AK 2019** [redacted]
- Ashina 2017** Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12):1237-1243.
- Ashina 2018** Ashina M., et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38:1611-1621.
- Aurora 2010** Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803
- BASH 2010** MacGregor EA., et al. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. The British Association for the Study of Headache, 2010
- ChPL Aimovig** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aimovig® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.06.2019].
- Diener 2010** Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-14
- Dodick 2010** Dodick DW, Turkel CC, DeGryse R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36
- Gillard 2012** Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health* 2012;15(3):485-94.
- GUS 2017** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2017 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-2,12.html> [dostęp: 03.06.2019].
- GUS 2019** Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <https://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/?pdf=1> [dostęp: 10.06.2019]
- JGP 2017** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 06.06.2019].
- Komunikat DGL** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w roku 2019 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,7392.html> [dostęp: 08.10.2019].
- Linde 2012** Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703-11.
- Lipton 2007** Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.

Lipton 2018	Lipton RB, Brennan A, Palmer S, et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. <i>J Med Econ.</i> 2018 Jul;21(7):666-675.
MP almotryptan	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/90874,Almozen-tabletki-powlekane [dostęp: 08.06.2019].
MP eletriptan	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/58957,Relpax-tabletki [dostęp: 08.06.2019].
MP ibuprofenu	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. Linki zamieszczono w Aneksie 7.8 [dostęp: 08.06.2019].
MP ketoprofen	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/75969,Ketonal-kapsulki-twarde https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/34931,Ketonal-roztwor-do-wstrzykiwan https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/91897,Ketonal-Active-kapsulki-twarde https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/96308,Ketonal-Fast-gran.-do-sporz.-roztworu-doustnego https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/63745,Ketonal-forte-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/96390,Ketonal-Sprint-gran.-do-sporz.-roztworu-doustnego https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/73448,Ketoprofen-SF-kapsulki-twarde [dostęp: 08.06.2019].
MP kwas acetylosalicylowy	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/27511,Aspirin-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/27517,Aspirin-Cardio-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/75562,Aspirin-Effect-granulat https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/80333,Aspirin-musujaca-tabletki-musujace https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/86304,Aspirin-Pro-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/96399,Etopiryryna-Pro-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/94055,Maxipirin-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/87180,Polopiryryna-Max-tabletki-dojelitowe https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/89257,Pyramidon-fast-proszek-doustny [dostęp: 08.06.2019].
MP paracetamol	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. Linki zamieszczono w Aneksie 7.8 [dostęp: 08.06.2019].
MP paracetamol/kodeina	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/31115,Efferalgan-Codeine-tabletki-musujace https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/72660,Paramax-Cod-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/44958,Talvosilen-forte-kapsulki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/67382,Ultracod-tabletki [dostęp: 08.06.2019].
MP ryzatryptan	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/49435,Maxalt-RPD-10-liofilizat-doustny [dostęp: 08.06.2019].
MP sumatryptan doustnie	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/93970,ApoMigra-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/62600,Cinie-50-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/62602,Cinie-100-tabletki https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/67637,Frimig-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/34018,Imigran-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/53995,Sumamigren-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/58908,Sumigra-50-tabletki-powlekane https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/58911,Sumigra-100-tabletki-powlekane [dostęp: 08.06.2019].

MP sumatryptan podskórnie	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/34012,Imigran-roztwor-do-wstrzykiwan [dostęp: 08.06.2019].
MP zolmitryptan	Strona internetowa portalu „Medycyna Praktyczna”. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/73819,Zolmiles-tabletki-ulegajace-rozpadowi-w-jamie-ustnej ; https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/83142,Zolmitriptan-STADA-tabletki [dostęp: 08.06.2019].
NBP 2019	Tabela średnich kursów walut w NBP na dzień 17 czerwca 2019 roku. https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursyva.html [dostęp: 17.06.2019]
NICE 2013	https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case#measuring-and-valuing-health-effects [dostęp: 11.06.2019].
NICE erenumab	NICE [GID-TA10302]. Erenumab for preventing migraine. NICE: Committee papers 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302 [dostęp: 11.06.2019].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.
Payne 2011	Payne KA, Varon SF, Kawata AK, et al. The International Burden of Migraine Study (IBMS): Study design, methodology, and baseline cohort characteristics. <i>Cephalalgia</i> 2011; 31: 1116-1130.
Raport Koszty pośrednie HTA	HTA Consulting, INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. <i>Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje</i> . Warszawa, 2014.
Rozporządzenie 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
Santoro 2017	Santoro A, Fontana A, Miscio AM, Zarrelli MM, Copetti M, Leone MA. Quarterly repeat cycles of onabotulinumtoxinA in chronic migraine patients: the benefits of the prolonged treatment on the continuous responders and quality-of-life conversion rate in a real-life setting. <i>Neurol Sci</i> . 2017 Oct;38(10):1779-1789.
STRIVE	Goadsby PJ, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2017;377:2123-32.
Sussman 2018	Sussman M, Benner J, Neumann P, Menzin J. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. <i>Cephalalgia</i> . 2018 Sep;38(10):1644-1657.
Tepper 2017	Tepper S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2017;16:425-34.
Tfelt-Hansen 2012	Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlof C, D'Amico D, Diener HC, et al. International Headache Society Clinical Trials. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. <i>Cephalalgia</i> . 2012;32(1):6-38.
Umowy NFZ 2019	Dane NFZ. Informator o zawartych umowach na 2019 rok. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx [dostęp: 04.06.2019].

**Załącznik 1
41/2018/DSOZ**

Załącznik 1 do Zarządzenia nr 41/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 r.

**Załącznik 1k
75/2018/DGL-tekst
ujednolicony**

Załącznik 1k do Zarządzenia nr 75/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. (tekst ujednolicony opublikowany 9 kwietnia 2019 r.).