

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (BOTOX®) W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ MIGRENY

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020

W dniu 28 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.12.2021.MG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] koordynacja prac, metodyka analizy

[REDAKTOWANE] metodyka analizy, analiza danych

[REDAKTOWANE] analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej, opracowanie raportu

[REDAKTOWANE] analiza danych, opracowanie raportu

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Allergan sp. z o. o.









ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Stan aktualny	9
1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna	9
1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej	10
1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej	10
1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	11
1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	20
1.5. Założenia analizy	22
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	25
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	25
2.2. Forma analizy	26
2.3. Perspektywa analizy	26
2.4. Horyzont czasowy analizy	26
2.5. Populacja docelowa	27
2.6. Rozpowszechnienie BTX w populacji docelowej	31
2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej	33
2.7.1. Scenariusz istniejący	33
2.7.2. Scenariusz nowy	33
2.8. Dawkowanie i czas trwania leczenia	34
2.9. Koszty	35
2.9.1. Koszty toksyny botulinowej typu A (Botox®)	35
2.9.2. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	36
2.10. Obliczenia	37
2.11. Analiza wrażliwości	39
3. WYNIKI ANALIZY	40
3.1. Populacja docelowa	40

3.2. Scenariusz istniejący.....	40
	
	
	
	
	
	
3.5. Podsumowanie.....	43
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	45
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	45
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	46
5. PODSUMOWANIE	48
6. WNIOSKI	50
7. OGRANICZENIA.....	51
8. DYSKUSJA	53
9. BIBLIOGRAFIA	56
10. SPIS TABEL	59
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	61
ANEKS A.....	63
A.1. Analiza wrażliwości	63
A.1.1. Warianty analizy wrażliwości.....	63
	
	
A.1.4. Podsumowanie	67
A.2. Populacja docelowa	67
A.2.1. Źródła danych	67
A.2.2. Analiza danych.....	71
A.2.3. Odsetek zdiagnozowanych pacjentów z migreną/CM.....	73
A.2.4. Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie	75
A.2.5. Odsetek pacjentów z niepowodzeniem 3 terapii profilaktycznych.....	76

Indeks skrótów

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AW Analiza wrażliwości

AWA Analiza weryfikacyjna Agencji

BIA Analiza wpływu na budżet
(*Budget Impact Analysis*)

BTX Toksyna botulinowa typu A

ChPL Charakterystyka produktu leczniczego

CM Migrena przewlekła
(*Chronic Migraine*)

EM Migrena epizodyczna
(*Episodic Migraine*)

GUS Główny Urząd Statystyczny

HTA Ocena technologii medycznych
(*Health Technology Assessment*)

MZ Ministerstwo Zdrowia

NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®, BTX) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, poddanych uprzednio 3 liniom leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub z udokumentowaną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów oraz perspektywy społecznej (w ramach analizy wrażliwości). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku. W analizie założono, że wnioskowana technologia medyczna będzie finansowana w ramach nowo utworzonego programu lekowego *Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)*.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości przewlekłej migreny w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie zagranicznych współczynników chorobowości oraz dostępnych danych literaturowych na temat odsetka zdiagnozowanych chorych na przewlekłą migrenę, odsetka chorych podejmujących leczenie profilaktyczne oraz odsetka pacjentów z niepowodzeniem lub nietolerancją 3. wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego. Przyjęto, że liczba pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

[Redacted list of cost categories]

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, co oznacza brak finansowania BTX w leczeniu migreny przewlekłej oraz 100% rozpowszechnienie postępowania standardowego w populacji docelowej. [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Jednocześnie w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Botox® będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®, BTX) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, poddanych uprzednio 3 liniom leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub z udokumentowaną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Poza perspektywą płatnika publicznego w analizie uwzględniono również perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów oraz, w ramach analizy wrażliwości (AW), perspektywę społeczną.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z obowiązującym statusem refundacyjnym, spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu migreny przewlekłej refundowana jest wyłącznie amitryptylina. Pozostałe doustne leki profilaktyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. topiramát oraz kwas walproinowy nie są finansowane ze środków publicznych, przy czym miesięczny koszt tych terapii dla pacjenta jest stosunkowo niski i nie przekracza 50 zł na miesiąc. W związku z powyższym opcje te stanowią standard postępowania w leczeniu migreny przewlekłej. Pozostałe opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. toksyna botulinowa typu A oraz przeciwciała anti-CGRP nie są obecnie refundowane, a ich koszt jest znacząco wyższy niż doustnych leków profilaktycznych, wobec czego nie są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Stąd u pacjentów z migreną przewlekłą, u których leczenie wszystkimi trzema doustnymi lekami profilaktycznymi okazało się być nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, **brak jest dostępu do jakiegokolwiek leczenia profilaktycznego** [1].

Jednocześnie na podstawie polskiego badania Domitrz 2020 [2] można przyjąć, że pomimo braku refundacji BTX jest stosowany u ok. 5% pacjentów z CM będących aktualnie pod opieką neurologów w Polsce. Należy zaznaczyć, że toksyna botulinowa typu A jest opcją zarejestrowaną we wskazaniu

obejmującym profilaktykę bólów głowy u dorosłych z CM, zalecenia wytycznych praktyki klinicznej wskazują jednak, że opcja ta powinna być stosowana po niepowodzeniu 2–3 doustnych leków profilaktycznych (kwas walproinowy, amitryptylina, topiramát) lub wcześniej, gdy leczenie powyższymi lekami jest przeciwwskazane lub nietolerowane. W związku z tym nie sposób określić, ilu z chorych stosujących BTX zgodnie z danymi z publikacji Domitrz 2020 spełnia warunek uprzedniego leczenia z zastosowaniem 3. linii profilaktyki migreny i kwalifikowałoby się do leczenia w ramach PL. Na podstawie danych raportowanych w przytoczonej publikacji wiadomo natomiast, że część neurologów stosuje BTX u swoich pacjentów już na wcześniejszym etapie leczenia migreny.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023.

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

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2020 roku ([REDACTED]).

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

Dane kosztowe wykorzystane w obliczeniach są analogiczne, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2.9).

[REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wynoszą one [redacted] rocznie ([redacted]). Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter pogładowy i uwzględniają fakt, iż nie wszyscy pacjenci stosują postępowanie terapeutyczne przez cały rok.

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

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Toksyna botulinowa typu A jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach pięciu programów lekowych:

- B.28. Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (Botox®, Dysport®, Xeomin®),
- B.30. Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (Botox®, Dysport®),
- B.57. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®, Xeomin®),
- B.73. Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (Botox®),
- B.83. Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®).

W poniższej tabeli (Tabela 3) przedstawiono dane ze sprawozdań z działalności NFZ. Jako że dla roku 2020 dostępne są jedynie niepełne dane (dla 1. półrocza 2020 roku), zaś dane z lat 2016-2019 wykazują trend wzrostowy, przeprowadzono ich prognozę na rok 2020 (w procesie szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględniono danych za pierwsze półrocze 2020 roku).

Tabela 3.
Liczba osób otrzymujących toksynę botulinową w ramach programów lekowych (sprawozdania NFZ)

Program lekowy	Kod świadczenia	Preparat	2016	2017	2018	2019	2020*	Metoda prognozowania
B.28	5.08.09.0000062	Botox + Xeomin	5 317	5 698	6 163	6 449	6 575	Reg. logarytmiczna
	5.08.09.0000063	Dysport (500 j.)	2 130	2 094	1 906	1 895	1 895	Wartość z 2019

Program lekowy	Kod świadczenia	Preparat	2016	2017	2018	2019	2020*	Metoda prognozowania
	5.08.09.0000090	Dysport (300 j.)	70	187	225	275	307	Reg. logarytmiczna
	Razem**		7 517	7 979	8 294	8 619	8 777	-
B.30	5.08.09.0000062	Botox	1 442	1 469	1 458	1 357	1 432	Średnia
	5.08.09.0000063	Dysport (500 j.)	417	503	426	466	453	Średnia
	5.08.09.0000090	Dysport (300 j.)	165	302	409	461	511	Reg. logarytmiczna
	Razem**		2 024	2 274	2 293	2 284	2 396	-
B.57	5.08.09.0000062	Botox + Xeomin	882	811	991	1 001	1 078	Reg. logarytmiczna
	5.08.09.0000063	Dysport (500 j.)	813	600	513	559	621	Średnia
	5.08.09.0000090	Dysport (300 j.)	215	238	229	253	234	Średnia
	Razem**		1 910	1 649	1 733	1 813	1 933	-
B.73	5.08.09.0000062	Botox	64	64	44	31	51	Średnia
B.83	5.08.09.0000062	Botox	-	289	665	712	739	Reg. logarytmiczna
	5.08.09.0000063	Dysport (500 j.)	-	-	119	225	287	Reg. logarytmiczna
	5.08.09.0000090	Dysport (300 j.)	-	-	34	72	94	Reg. logarytmiczna
	Razem**		-	289	818	1 009	1 121	-
Razem	Botox + Xeomin		7 705	8 331	9 321	7 947	9 550	-
	Wszystkie preparaty**		11 515	12 255	13 182	13 756	14 277	-

* Prognoza danych

** Z uwagi na możliwość stosowania przez pacjentów kilku preparatów w ramach danego PL oraz możliwość leczenia w ramach więcej niż jednego PL w ciągu roku, przedstawione sumaryczne liczby pacjentów należy traktować jako maksymalne oszacowanie populacji analizowanych programów lekowych

W 2019 roku dane dotyczące realizacji programów lekowych dla toksyny botulinowej raportowane były z podziałem na preparaty w dawce 100 j. (Botox®, Xeomin®, 5.08.09.0000062), 300 j. (Dysport®, 5.08.09.0000090) oraz 500 j. (Dysport®, 5.08.09.0000063). W roku 2019 Xeomin® był refundowany wyłącznie w programie B.28 – w programie B.57 refundacją objęty był do października 2018, a ponownie dostępny w tym programie jest od września 2020. W związku tym na podstawie danych ze sprawozdań NFZ brak jest możliwości wydzielenia liczby osób stosujących Botox® w PL B.28 oraz B.57 (poza rokiem 2019).

Zgodnie z powyższym udział preparatu Botox® w programach B.28 i B.57 wśród pacjentów otrzymujących świadczenie 5.08.09.0000062 w ramach tych programów określono na podstawie danych sprzedażowych z komunikatów DGL (Tabela 4). Jako, że preparat Xeomin® został ponownie wpisany na listę refundacyjną we wrześniu 2020 roku, w obliczeniach przyjęto upraszczająco, że całkowity udział Xeomin® w sprzedaży preparatów refundowanych w ramach świadczenia 5.08.09.0000062 jest równy jego rozpowszechnieniu w roku 2019, w którym Xeomin® nie był refundowany.

Tabela 4.
Udział Botox® i Xeomin® na podstawie sprzedaży we wszystkich wskazaniach (komunikaty DGL)

Preparat	2016	2017	2018	2019	2020*
Botox	74%	81%	82%	87%	87%
Xeomin	26%	19%	18%	13%	13%
Refundacja Xeomin	B.28, B.57	B.28, B.57	B.28, B.57 (do października)	B.28	B.28, B.57 (od września)

* Założenia własne



Tabela 5.
Liczba osób otrzymujących Botox® oraz Xeomin® w ramach programów lekowych w roku 2020

Parametr	Wartość		Źródło
	Botox	Xeomin	
Liczba osób stosujących Botox + Xeomin	9 550		Tabela 3
Udział danego preparatu w całkowitej sprzedaży Botox + Xeomin	87%	13%	Tabela 4
Liczba osób otrzymujących dany preparat	8 571	1 304	Obliczenia własne

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami liczba osób stosujących toksynę botulinową w ramach programów lekowych w roku 2020 wynosi 14 277, w tym 8 571 pacjentów stosuje preparat Botox®.

W trakcie prac nad analizą przyjęto uchwałę w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku [3]. Dane dotyczące leczenia w analizowanych programach lekowych raportowano z podziałem na preparaty w dawce 100 j. (Botox®, 5.08.09.0000062 oraz Xeomin®, 5.08.09.0000175), 300 j. (Dysport®, 5.08.09.0000090) oraz 500 j. (Dysport®, 5.08.09.0000063). W związku z tym dane dotyczące osób stosujących preparat Botox® w I połowie 2020 są dostępne bezpośrednio ze sprawozdania NFZ i zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba osób otrzymujących toksynę botulinową w ramach programów lekowych

Program lekowy	I połowa 2019		I połowa 2020	
	Ogółem	Botox	Ogółem	Botox
B.28	7249	x	6568	4516
B.30	1522	999	1027	682
B.57	1322	728	930	528
B.73	18	18	4	4

Program lekowy	I połowa 2019		I połowa 2020	
B.83	774	568	562	385
Razem	10885	1585	9091	5587

x – dane raportowane łącznie dla Botox® i Xeomin®

Jednocześnie należy zauważyć, że w I połowie 2020 roku w programach lekowych B.28, B.30, B.57, B.73 oraz B.83 leczonych było o prawie 2 tys. osób mniej w porównaniu do analogicznego okresu roku 2019. W związku z tym prawdopodobnym jest, że szacowany powyżej (Tabela 3) wzrost populacji pacjentów leczonych za pomocą toksyny botulinowej w roku 2020 może nie zostać osiągnięty. Wynikać to może z trudności z utrzymaniem ciągłości realizacji świadczeń w ramach programów lekowych oraz ze zmniejszenia liczby pacjentów nowo kwalifikowanych do programów lekowych w związku z warunkami pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 i wynikającej z nich pracy we wzmożonym reżimie sanitarnym, czy konieczności przeorganizowania pracy podmiotów leczniczych.

Trudno określić, u ilu pacjentów stosowana jest toksyna botulinowa poza systemem refundacji NFZ - na podstawie polskiego badania Domitry 2020 [2] można przyjąć, że BTX jest stosowany u ok. 5% pacjentów z CM będących aktualnie pod opieką neurologów w Polsce. Ponadto preparaty toksyny botulinowej posiadają wiele wskazań, w tym także są szeroko stosowane w ramach medycyny estetycznej.

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z zapisami ChPL wskazaniami do stosowania produktu Botox® są:

1. Zaburzenia neurologiczne:

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

2. Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.

- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

3. Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek:
 - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) i (lub),
 - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub),
 - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta.

Wskazania rejestracyjne są istotnie szersze niż zakres populacji docelowej w przeprowadzonej analizie, dlatego odrębnie przeprowadzono uproszczone oszacowanie liczby pacjentów spełniających wskazania do stosowania preparatu Botox® zawarte w ChPL.

W przeprowadzonym oszacowaniu pominięto wskazania dotyczące zaburzeń skóry i jej przydatków. W analizie wpływu na budżet przeprowadzono oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przy uwzględnieniu wskazań medycznych do stosowania produktu Botox®. Zarejestrowane wskazania produktu Botox® obejmują również wskazania kosmetyczne, do których należy nadpotliwość pach oraz przejściowa poprawa wyglądu wymienionych zmarszczek. Oszacowanie liczebności populacji osób, które decydują się na zabiegi medycyny estetycznej jest obarczone znaczną niepewnością ze względu na brak ścisłych kryteriów kwalifikacji do terapii, jak ma to miejsce w przypadku wskazań medycznych. Liczba osób kwalifikujących się do zabiegów medycyny estetycznej nie zależy od wskaźników epidemiologicznych/wskazań klinicznych, zaś jedynym prognostykiem w tym przypadku jest wola osób poddających się tego typu zabiegom. Subiektywność kwalifikacji do zabiegów medycyny estetycznej może prowadzić do fluktuacji sprzedaży związanych z przypadkowymi trendami związanymi z modą i estetyką, co może prowadzić do znaczących wahań w szacowanych wartościach osób stosujących tego typu zabiegi. Należy podkreślić, że sprzedaż produktów stosowanych w medycynie estetycznej nie podlega tak ścisłym regulacjom oraz monitorowaniu, jak ma to miejsce w przypadku sprzedaży produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach medycznych. Wartym omówienia jest również fakt, iż wskazania z nurtu medycyny estetycznej nie stanowią spektrum zainteresowania płatnika publicznego – nie jest intencją producenta ubieganie się o refundację we wskazaniach medycyny estetycznej ubieganie się o finansowanie stosowania produktu Botox® w obszarze medycyny medycznej. W wyniku przedstawionej argumentacji w analizie wpływu na budżet odstąpiono od oszacowania liczby osób stosujących preparat Botox® we wskazaniach kosmetycznych.

Ogniskowa spastyczność związana z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym

Populację z ogniskową spastycznością u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych przybliżono na podstawie szacunków populacji dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym przedstawionych w odnalezionych źródłach [4] oraz częstości występowania typu spastycznego wśród tych dzieci [5]. Oszacowana w ten sposób populacja dzieci ze spastycznością w mózgowym porażeniu dziecięcym liczy ok. 10-13 tys. osób (Tabela 7).

Tabela 7.
Oszacowanie populacji dzieci ze spastycznością w mózgowym porażeniu dziecięcym

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja dzieci z MPD	20–25 tys.	[4]
Typ spastyczny MPD na podst. przeważającego zaburzenia ruchowego	50%	[5]
Populacja dzieci ze spastycznością w MPD	10–13 tys.	-

MPD – mózgowie porażenie dziecięce

Ogniskowa spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze

Informacje na temat liczebności populacji dorosłych pacjentów po udarze ze spastycznością nadgarstka i dłoni odnaleziono w AWA Botox 2014 (do zlecenia 40/2014) [6], w której podano (na podst. obliczeń przeprowadzonych w BIA), że populacja wynosi ok. 62–146 tys. osób (Tabela 8).

Tabela 8.
Oszacowanie populacji pacjentów ze spastycznością nadgarstka i dłoni u pacjentów po udarze

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja dorosłych po udarze ze spastycznością nadgarstka i dłoni	62–146 tys.	[6]

Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze

Zgodnie z wynikami badania PolSenior przedstawionymi w raporcie *Udary mózgu – rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie* [7], 7,8% ogółu respondentów (osób w wieku 55–59 oraz 65 i więcej lat) zadeklarowało, że przeżyło udar mózgu.

Częstość występowania ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy po udarze w Polsce przybliżono na podst. opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz przedstawionej w AWA Botox 2016 (do zlecenia 109/2016) [8]: zgodnie z którą: „w ciągu roku z grupy 60 000 chorych, którzy przeżyli udar maksymalnie u ok. 6-12% (3 600-7 200) mogą narastać objawy znacznej spastyczności”.

Łącząc powyższe dane oszacowano, że liczba dorosłych z ogniskową spastycznością stawu skokowego i stopy po udarze w Polsce może wynosić od ok. 57 tys. do 113 tys. chorych, rokrocznie analizowane wskazanie może występować u ok. 3,6–7,2 tys. nowych chorych.

Tabela 9.
Oszacowanie populacji pacjentów ze spastycznością stawu skokowego i stopy u pacjentów po udarze

Parametr	Wartość	Źródło
Częstość występowania udaru w populacji 55+	7,8%	[7]
Liczba mieszkańców Polski w wieku ≥ 55 lat	12 106 202	[9]
Liczba osób po przebytych udarach w Polsce	944 284	-
Odsetek osób ze spastycznością po udarze	6-12%	[8]
Populacja dorosłych po udarze ze spastycznością stawu skokowego i stopy	57–113 tys.	-

Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie

Zgodnie z danymi literaturowymi częstość występowania kurczu powiek szacuje się na 1,6-13,3 na 100 000 osób, zaś średni wiek zachorowania wynosi 55,7 roku [10]. Częstość występowania połowicznego kurczu twarzy wynosi 7,4 na 100 000 dla mężczyzn i 14,5 na 100 000 dla kobiet. Szczyt zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia [10].

Dystonia ustno-żuchwowa jest odmianą dystonii ogniskowej zajmującą mięśnie dolnej połowy twarzy: ust, języka, gardła i mięśnie żwacze. Nierzadko współwystępuje z kurczem powiek, tworząc dystonię segmentalną nazywaną zespołem Meige'a. Częstość występowania szacowana jest na ok. 7 na 100 000, a najwięcej zachorowań na ten rodzaj dystonii odnotowuje się między 50–60 rokiem życia [10].

Dystonie ogniskowe kończyny górnej najczęściej są idiopatyczne i związane z wykonywaniem czynności daną kończyną. Dlatego zwykle występują u pacjentów wykonujących wielokrotne, stereotypowe czynności, często wymagające dużej precyzji i koordynacji. Najczęstszą postacią tego typu dystonii jest kurcz pisarski (1,4 na 100 000) i dotyczy zwykle osób, które w swojej pracy bardzo dużo piszą, tj. studentów, nauczycieli, urzędników. Do innych przykładów tego typu dystonii należą: dystonie muzyków, sportowców, typistów, chirurgów, zegarmistrzów lub, coraz częściej, pracujących przy klawiaturze komputera [10].

Dystonia krtaniowa jest rzadko rozpoznawaną postacią dystonii ogniskowej [10] – nie odnaleziono danych dotyczących częstości jej występowania.

Tabela 10.
Oszacowanie populacji pacjentów z kurczem powiek, połowicznym kurczem twarzy i związanymi z nim ogniskowymi dystoniami

Parametr	Wartość	Źródło
Kurcz powiek	Częstość występowania kurczu powiek	1,6-13,3 / 100 000 [10]
	Liczba dorosłych mieszkańców Polski	31 433 870 [9]
	Populacja pacjentów z kurczem powiek	503–4181 -
Połowiczny kurcz twarzy	Częstość występowania połowicznego kurczu twarzy u mężczyzn/kobiet	M: 7,4 / 100 000 K: 14,5 / 100 000 [10]

	Parametr	Wartość	Źródło
	Liczba dorosłych mężczyzn/kobiet w Polsce	M: 15 000 080 K: 16 433 790	[9]
	Populacja mężczyzn/kobiet z połowicznym kurczem twarzy	M: 1110 K: 2383 Ogółem: 3493	-
Dystonia ustno-żuchwowa	Częstość występowania dystonii ustno-żuchwowej	7 / 100 000	[10]
	Liczba dorosłych mieszkańców Polski	31 433 870	[9]
	Populacja pacjentów z dystonią ustno-żuchwową	2200	-
Kurcz pisarski	Częstość występowania kurczu pisarskiego	1,4 / 100 000	[10]
	Liczba dorosłych mieszkańców Polski	31 433 870	[9]
	Populacja pacjentów z kurczem pisarskim	440	-
	Razem	ok. 7–13 tys.	-

Idiopatyczny kręcz karku

Kręcz karku jest najczęstszą dystonią ogniskową. Częstość występowania szacuje się na 1,2–9 na 100 000 osób, choć w dostępnych badaniach epidemiologicznych rozrzut częstości występowania jest bardzo duży i wynosi od 2 do 410 na 100 000. Szczyt zachorowania przypada na 4–6 dekadę życia [10].

Łącząc powyższe informacje z liczbą dorosłych mieszkańców Polski oszacowano, że populacja chorych z idiopatycznym kręczem karku wynosi ok. 400–2800 osób (Tabela 11).

Tabela 11.
Oszacowanie populacji pacjentów z idiopatycznym kręczem karku

	Parametr	Wartość	Źródło
	Częstość występowania idiopatycznego kręczu karku	1,2-9 / 100 000	[10]
	Liczba dorosłych mieszkańców Polski	31 433 870	[9]
	Populacja chorych z idiopatycznym kręczem karku	377–2829	-

Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę

Populację dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłą migrenę określono na ok. 283 tys. osób na podst. współczynnika chorobowości na CM określonego w ramach BIA Aimovig 2019 [11]. Szczegóły obliczeń dotyczących liczby pacjentów z CM w Polsce przedstawiono w rozdziale 2.5 (██████████).

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne

Zgodnie z danymi literaturowymi na idiopatyczną nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem cierpi od 8% do 16,6% populacji w wieku ≥ 18 lat. Schorzenie to występuje u 9,3%–16,9% dorosłych kobiet i 6,5%–16,0% dorosłych mężczyzn [12]. Zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Marka Sosnowskiego przedstawioną w AWA Betmiga 2018 [13]: „Po wdrożeniu leczenia farmakologicznego (antymuskarynowego) I-ej linii u pacjentów leczonych z powodu zespołu pęcherza nadreaktywnego, liczba niepowodzeń w leczeniu i konieczność zmiany leków I-ej linii z powodu ich nietolerancji może wynosić około 10-15% leczonej populacji chorych”.

Na podst. powyższych danych, zakładając, że u wszystkich chorych z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego w Polsce może zostać wdrożone leczenie z zastosowaniem leków antycholinergicznych, oszacowano że populacja pacjentów z rozważanym wskazaniem, u których może zostać zastosowany preparat Botox® wynosi 250–740 tys. osób.

Tabela 12.
Oszacowanie populacji pacjentów z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego

Parametr	Wartość	Źródło
Częstość występowania idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego u mężczyzn/kobiet	M: 6,5%–16,0% K: 9,3%–16,9%	[12]
Liczba dorosłych mężczyzn/kobiet w Polsce	M: 15 000 080 K: 16 433 790	[9]
Liczba chorych z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego	M: 0,98–2,40 mln K: 1,53–2,54 mln Ogółem: 2,50–4,94 mln	-
Odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia antymuskarynowego lub koniecznością zmiany leczenia z powodu ich nietolerancji	10%–15%	[13]
Populacja dorosłych z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne	250–740 tys.	-

Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Populację chorych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza po stabilnych urazach rdzenia kręgowego lub w przebiegu stwardnienia rozsianego określono na ok. 4–17 tys. osób na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w AWA Botox 2014 (do zlecenia 38/2014) [14] (Tabela 13).

Tabela 13.
Oszacowanie populacji pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego	3-10 tys.	[14]
Populacja pacjentów z SM	60 tys.	
Liczba dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym u pacjentów z SM	Poważne objawy dotyczące dysfunkcji dolnych dróg moczowych 2-12%	[14]
	Populacja chorych z SM i poważnymi objawami dysfunkcji dolnych dróg moczowych 1-7 tys.	-
Razem	4-17 tys.	-

SM – stwardnienie rozsiane

Podsumowanie

Oszacowano, że populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, [REDACTED] (Tabela 14). W przeprowadzonym oszacowaniu pominięto wskazania dotyczące zaburzeń skóry i jej przydatków.

Tabela 14.
Podsumowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których preparat Botox® może być zastosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja dzieci ze spastycznością w mózgowym porażeniu dziecięcym	10–13 tys.	Tabela 7
Populacja dorosłych po udarze ze spastycznością nadgarstka i dłoni	62–146 tys.	Tabela 8
Populacja dorosłych po udarze ze spastycznością stawu skokowego i stopy	57–113 tys.	Tabela 9
Populacja pacjentów z kurczem powiek, połowicznym kurczem twarzy i związanymi z nim ogniskowymi dystoniami	7–13 tys.	Tabela 10
Populacja pacjentów z idiopatycznym kręcem karku (dystonią szyjną)	0,4–2,8 tys.	Tabela 11
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja dorosłych z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne	250–740 tys.	Tabela 12
Populacja dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym	4–17 tys.	Tabela 13
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne

działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,*
- *podobnej skuteczności*.

Aktualnie preparat Botox® jest finansowany ze środków publicznych w ramach grupy limitowej **1055.2 toksyny botulinowe - 2**.

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, preparat Botox® finansowany będzie nadal w ramach istniejącej grupy limitowej. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy produkt Botox®, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, w których zachowano opisaną praktykę postępowania. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych.

Tabela 15.
Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Bewacyzumab	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne -bewacyzumab	B.4.; B.50
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.82.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.32.; B.32.a.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Toksyna botulinowa (Botox)	1055.2 – toksyny botulinowe - 2	B.28, B.30, B.57, B.73
Toksyna botulinowa (Dysport)	1055.3 – toksyny botulinowe - 3	B.28, B.30, B.57
Toksyna botulinowa (Xeomin)	1055.2 – toksyny botulinowe - 1	B.28, B.57

1.5. Założenia analizy

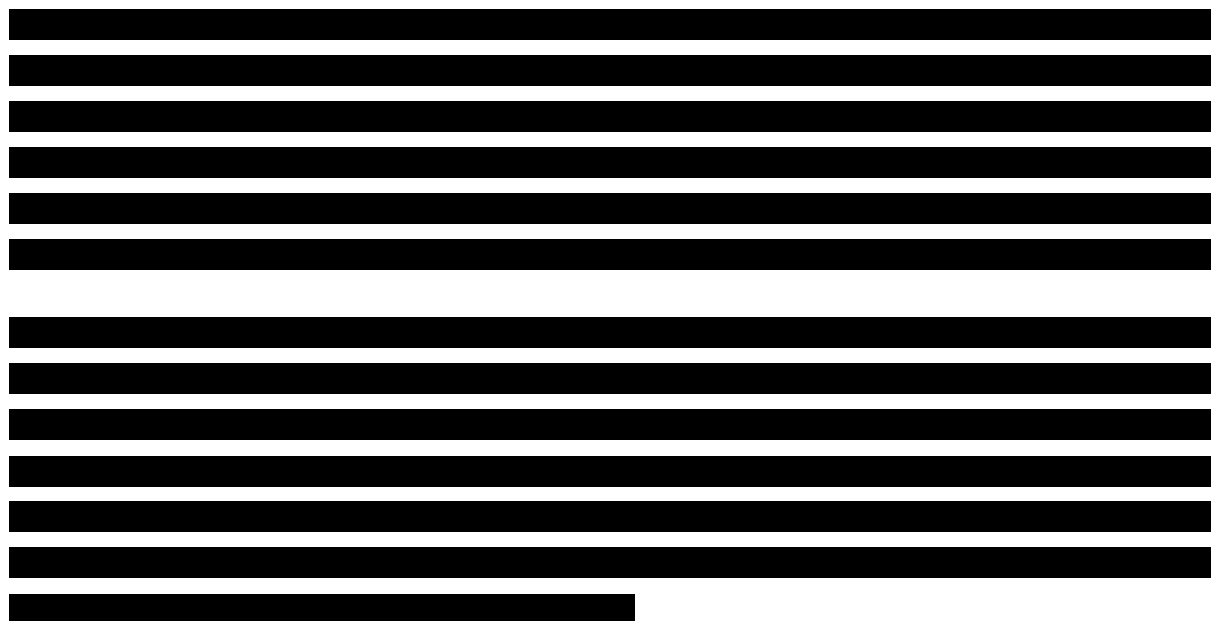
Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając finansowanie preparatu Botox® ze środków publicznych w leczeniu migreny w ramach proponowanego programu lekowego. Długość horyzontu czasowego analizy jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych nie odnaleziono rejestrów lub raportów, które przedstawiałyby rzeczywistą liczbę pacjentów z CM w Polsce. Jedyne zidentyfikowane polskie źródła danych to opinie eksperckie przytaczane w dokumentach prezentowanych na stronie AOTMiT, przy czym większość podawanych w nich współczynników najpewniej została zaczerpnięta z literatury zagranicznej. Z uwagi na brak bezpośrednich danych o liczbie chorych na CM w Polsce, oszacowania populacji docelowej dokonano w oparciu o najlepsze dostępne źródła: zagraniczne dane literaturowe dotyczące chorobowości CM.

Prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy przeprowadzono w oparciu o współczynnik chorobowości CM wyznaczony w ramach analizy BIA Aimovig 2019 [11]. W kolejnych krokach populację chorych na CM zawężono do pacjentów prawidłowo zdiagnozowanych oraz podejmujących leczenie profilaktyczne na podstawie odsetków określonych w ramach raportu *Decision Resources Group* dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku odnalezionych w analizie BIA Aimovig 2019. Następnie zgodnie z kryteriami włączenia do PL populację tę ograniczono do pacjentów, u których 3 uprzednio stosowane linie leczenia profilaktycznego okazały się nieskuteczne, opierając się na informacjach na temat leczenia CM w Polsce prezentowanych w publikacji Domitrz 2020 [2]. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie alternatywnego źródła danych dotyczących chorobowości CM publikacji Buse 2012 [15] raportującej chorobowość CM względem płci i wieku (wariant A1). W kolejnych wariantach AW (wariant B1 oraz B2) przetestowano wpływ przeprowadzonego oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego PL na wyniki niniejszej analizy, przyjmując kolejno minimalne i maksymalne oszacowanie populacji docelowej. Minimalne/maksymalne oszacowanie wyznaczono przy uwzględnieniu 10% rozrzutu wokół wartości średniej.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, co oznacza brak finansowania BTX w leczeniu migreny przewlekłej oraz 100% rozpowszechnienie postępowania standardowego w populacji docelowej. Tym samym w obliczeniach nie uwzględniono pacjentów, u których aktualnie stosuje się BTX w leczeniu migreny mimo braku refundacji w tym wskazaniu.

Zgodnie z danymi z polskiego badania Domitrz 2020 [2] BTX jest stosowany u ok. 5% pacjentów z CM będących aktualnie pod opieką neurologów w Polsce. Nie sposób jednak określić, ilu z chorych stosujących BTX zgodnie z danymi z publikacji Domitrz 2020 spełnia warunek uprzedniego leczenia z zastosowaniem 3. linii profilaktyki migreny i kwalifikowałoby się do leczenia w ramach PL. Brak uwzględnienia stosowania BTX w scenariuszu istniejącym jest założeniem konserwatywnym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz nie ma wpływu na wyniki z perspektywy płatnika publicznego.



Plik obliczeniowy opracowany na potrzeby niniejszej analizy opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej [16]. Zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe związane ze stosowaniem interwencji uwzględnionych w analizie, a także koszty kwalifikacji do PL, podania leku i monitorowania terapii oraz inne koszty medyczne i koszty utraconej produktywności (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości, wariant G1) związane z występowaniem napadów migrenowych przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej. W ramach niniejszej analizy parametry zaczerpnięte z analizy ekonomicznej zostały odpowiednio zaaplikowane do liczebności populacji docelowej w celu wyznaczenia wydatków związanych z leczeniem pacjentów z CM w okresie objętym analizą.

W analizie uwzględniono skuteczność rozważanych interwencji, która wyraża się poprzez redukcję liczby dni z bólem głowy w ciągu 28 dni występujących u pacjentów z populacji docelowej. Wykorzystując określony w ramach analizy ekonomicznej rozkład pacjentów na poszczególne stany zdrowia (odpowiadające liczbie dni z bólem głowy / 28 dni) w kolejnych cyklach analizy (uwzględniono cykl kwartalny zgodnie z modelem globalnym [17]), wyznaczono średnie koszty ponoszone w kolejnych cyklach leczenia w ramach poszczególnych kategorii kosztowych, co umożliwiło uwzględnienie w obliczeniach przerywania leczenia i śmiertelności wśród pacjentów z populacji docelowej. Łącząc tak wyznaczone średnie koszty z danymi dotyczącymi liczby pacjentów rozpoczynających leczenie BTX lub opiekę standardową (BSC, ang. *best supportive care*) w kolejnych

cyklach, wyznaczono wydatki ponoszone w populacji docelowej dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy. W tym celu pacjentom rozpoczynającym leczenie w 1. cyklu naliczono koszty 1. cyklu leczenia odpowiednio z zastosowaniem BTX lub BSC. Kolejno w 2. cyklu pacjentom włączonym do leczenia w cyklu poprzednim naliczono koszty 2. cyklu leczenia zgodnie ze stosowanym u nich rodzajem terapii, zaś pacjentom, którzy rozpoczęli leczenie w 2. cyklu analizy przypisano koszty 1. cyklu leczenia itd.

Oszacowane w ten sposób wydatki zakładają w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku utrzymania obecnej sytuacji refundacyjnej, brak finansowania preparatu Botox® ze środków publicznych w populacji docelowej i obowiązywanie standardowego postępowania (BSC) w leczeniu CM po niepowodzeniu 3 linii leczenia, co jest równoznaczne z brakiem leczenia oraz w scenariuszu nowym – finansowanie BTX w populacji docelowej. Wyniki niniejszej analizy obejmują również wydatki inkrementalne, to jest różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W poniższej tabeli (Tabela 16) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 16.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Chorobowość CM	BIA Aimovig 2019	[11]
	Liczba zdiagnozowanych chorych z CM	DRG 2016	[11]
	Liczba chorych z CM podejmujących leczenie	DRG 2016	[11]
	Liczba pacjentów z niepowodzeniem III linii leczenia	Obliczenia własne na podst. Domitrz 2020	[2]
	Zużycie zasobów i dane kosztowe	Analiza ekonomiczna	[16]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla BTX w leczeniu dorosłych pacjentów z CM po niepowodzeniu 3 linii leczenia profilaktycznego lub z udokumentowaną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego PL.

Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2022 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na cykle leczenia.

4. W oparciu o jednostkowe koszty BTX oraz dawkowanie leku w CM określono koszty związane z prowadzeniem leczenia w scenariuszu nowym i istniejącym.

5. Wykorzystując koszty podania leku (obejmujące koszty kwalifikacji do leczenia w ramach PL oraz monitorowania skuteczności leczenia), dodatkowej wizyty monitorującej po zakończeniu leczenia w PL, a także inne koszty medyczne związane z występowaniem ataków migreny i koszty utraconej produktywności (w ramach AW) określone w ramach analizy ekonomicznej, określono pozostałe wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów w całym horyzoncie czasowym w obydwu scenariuszach.

6. Przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2022–2023 obliczono:

- dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Botox® ze środków publicznych w populacji docelowej niniejszej analizy;
- dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Botox® ze środków publicznych.

7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza

to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [19], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Ze względu na zakładany sposób finansowania BTX nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za tę terapię. Jedynie koszty nabycia tryptanów, jako że aktualnie żadna z substancji czynnych stosowanych w leczeniu migreny należąca do tej grupy leków nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce, w całości ponoszone są przez pacjentów.

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Dodatkowo zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną [16], jako że CM generuje znaczące koszty pośrednie, w ramach AW (scenariusz G1) obliczenia przeprowadzono z perspektywy społecznej, uwzględniając tym samym koszty utraconej produktywności.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że toksyna botulinowa typu A (Botox®) będzie finansowana ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach wnioskowanego PL począwszy od 1 stycznia 2022 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [20] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu

równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [21], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitriptylina) lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W celu oszacowania populacji pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria przeanalizowano dokumenty opublikowane na stronach AOTMiT i dotyczące wskazania migreny/migreny przewlekłej. Zidentyfikowano następujące zlecenia: nr 337/2013 (Botox®, migrena przewlekła), nr 188/2019 (Ajovy®, napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia), nr 70/2020 (Aimovig®, migrena przewlekła ze współwystępującą depresją), nr 135/2020 (Ajovy®, migrena przewlekła i migrena epizodyczna z częstymi napadami) oraz nr 169/202 (Emgality®, przewlekłe migrenowe bóle głowy). W ramach analizy BIA do wniosku refundacyjnego dla preparatu Aimovig® przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznych, którego wyniki wykorzystano w niniejszej analizie. Dodatkowo wykonano aktualizację wspomnianego przeszukania oraz niesystematycznie przeszukano sieć Internet. Odnalezione źródła oraz dane w nich raportowane dotyczące chorobowości migreny ogółem oraz chorobowości migreny omówiono szczegółowo w rozdziale A.2.1.

W zidentyfikowanych źródłach raportowano chorobowość migreny ogółem oraz chorobowość CM. Ponadto w dokumentach opublikowanych na stronie AOTMiT raportowano dane NFZ dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem ICD-10: G43 w Polsce. Niemniej jednak po dokładnej analizie (rozd. A.2.2), uznano że dane te nie odzwierciedlają rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej w Polsce i zrezygnowano z ich wykorzystania w finalnym oszacowaniu populacji docelowej. W związku z tym, że zastosowanie w obliczeniach współczynnika chorobowości migreny ogółem wymagałoby wprowadzenia dodatkowego źródła niepewności w postaci odsetka chorych na CM wśród chorych na migrenę, zdecydowano o przeprowadzeniu oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie chorobowości CM.

Dostępne dane dotyczące chorobowości CM obejmowały standaryzowany współczynnik chorobowości według wieku i płci raportowany w publikacji Buse 2012 [15] oraz współczynnik chorobowości wyznaczony na podstawie przeglądu literatury przeprowadzonego w ramach BIA Aimovig 2019 [11]. W związku z tym, że w publikacjach uwzględnionych we wspomnianym przeglądzie widoczne były znaczne rozbieżności w wynikach (chorobowość CM wahała się od 0% do 4,1%), oparcie oszacowania na współczynniku z pojedynczego badania, mimo iż raportuje ono chorobowość według wieku i płci (co pozwoliłoby na uwzględnienie w obliczeniach dokładnej struktury populacji Polski), wydaje się być obarczone większą niepewnością. Należy także zauważyć, że oba

źródła danych dają stosunkowo zbieżne oszacowanie populacji chorych na CM w Polsce (Tabela 57, Tabela 58).

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

Analiza rzeczywistej (tj. wynikającej z danych epidemiologicznych) liczby chorych CM oraz liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G43 raportowanych przez NFZ (rozd. A.2.1.2) wskazuje na niski poziom wykrywalności migreny i CM w Polsce.

Wnioski te potwierdzają opinie eksperckie prezentowane w mediach. W mającej miejsce w 2013 roku debacie „Migrena przewlekła – możliwości leczenia” past-prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy prof. nadzw. dr hab. Jacek Rożniecki z Katedry i Kliniki Neurologii UM w Łodzi stwierdził, że „Niestety, niewielu lekarzy w Polsce może postawić rozpoznanie migreny przewlekłej. Jest 5-6 ośrodków, które można uznać za referencyjne, które potrafią rozpoznać migrenę przewlekłą, znają jej definicje, kryteria rozpoznania, umieją ją różnicować z innymi typami „przewlekłego codziennego bólu głowy” i potrafią leczyć [22].” Mimo że opinia ta przedstawiona została w 2013, podobne wnioski nasuwają wyniki badania Domitri 2020 [2]. Badanie to zostało przeprowadzone w czerwcu i lipcu 2019 roku w formie CAWI (ang. *computer-assisted web interviewing*) wśród 51 neurologów w Polsce. Badanie w głównej mierze dotyczyło metod leczenia pacjentów z migreną i kryteriów diagnostycznych stosowanych w praktyce neurologicznej. Spośród wszystkich respondentów tylko jeden neurolog znał dokładną definicję i wymienił wszystkie kryteria diagnostyczne migreny bez i z aurą. 80% ankietowanych lekarzy znało i stosowało tylko część kryteriów diagnostycznych migreny.

W związku z powyższym w kolejnym kroku oszacowania populacji docelowej poszukiwano danych dotyczących odsetka zdiagnozowanych pacjentów z CM w Polsce. Szczegóły dotyczące zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w rozdz. A.2.3.

Najbardziej aktualne dane dotyczące poszukiwanego odsetka odnaleziono w BIA Aimovig 2019 [11], gdzie odsetek ten określono na podstawie danych z raportu epidemiologicznego Decision Resources Group dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku (DRG 2016). Autorzy raportu DRG 2016 przewidują, że wykrywalność CM w Europie będzie rosła i przedstawiają estymacje

odsetka zdiagnozowanych chorych z CM do roku 2025. Dla roku 2022 odsetek ten oszacowano na 59,7%, zaś w roku 2023 na 60,0%. Do dalszych obliczeń przyjęto konserwatywnie wyższy spośród wymienionych odsetków dla roku 2023. [REDACTED]

[REDACTED]

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

Z powodu braku wiedzy społecznej na temat migreny oraz nagromadzonych mitów i stereotypów osoby z migreną spotykają się z negatywnym podejściem ze strony społeczeństwa, a ich choroba jest bagatelizowana. Taka postawa może wykształcić w cierpiących na migrenę przekonanie, że migrena to, zgodnie z często przytaczanym w mediach określeniem, z jakim spotykają się chorzy, „taka ich uroda” i nie ma skutecznych metod jej leczenia. To z kolei powoduje, że chorzy nie szukają pomocy lekarza i albo nie leczą się wcale, albo leczą się sami, niesprawdzonymi metodami, często nadużywając leków przeciwbólowych, które kupują bez recepty. Dlatego kolejnym kluczowym parametrem oszacowania populacji docelowej jest określenie odsetka chorych podejmujących leczenie profilaktyczne spośród zdiagnozowanych chorych na CM.

Zidentyfikowano jedno polskie badanie, w którym raportowano dane dotyczące podejmowania leczenia wśród chorych z migreną – Domitrz 2019 [23]. Badanie to dotyczy jednak chorych z migreną ogółem, w związku z czym nie zostało uwzględnione w oszacowaniu populacji docelowej. Informacje dotyczące podejmowania leczenia profilaktycznego wśród pacjentów ze zdiagnozowaną CM odnaleziono w kilku zagranicznych publikacjach szczegółowo omówionych w rozdziale A.2.4. Finalnie do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane z raportu DRG 2016 przytaczane w BIA Aimovig 2019 [11] oraz opiniach eksperckich przedstawionych w AWA Aimovig 2020 [24]. [REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Populacja docelowa niniejszej analizy, zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacjami najważniejszych agencji HTA w sprawie finansowania preparatu Botox®, została zawężona do pacjentów po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania [1].

Jedynym zidentyfikowanym polskim badaniem traktującym o aktualnej praktyce klinicznej jest wspomniane wcześniej badanie Domitrz 2020 [2]. Według odpowiedzi respondentów leczenie profilaktyczne pierwszej linii leczenia było skuteczne u 64% chorych, leczenie drugiej linii było skuteczne u 58% chorych, a leczenie trzeciej linii było skuteczne u 49% chorych. Na podstawie tych danych oraz informacji o kontynuowaniu leczenia po niepowodzeniu danej linii, określono że [REDACTED] chorych rozpoczynających leczenie wymaga zastosowania III linii leczenia, które kończy się niepowodzeniem (szczegóły w rozdz. A.2.5). Pacjenci ci będą kwalifikować się do leczenia BTX w ramach wnioskowanego PL w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej ([REDACTED]). Jednocześnie należy zauważyć, że brak jest danych pozwalających na określenie odsetka chorych z przeciwwskazaniami do stosowania rozważanych substancji czynnych i w konsekwencji nie uwzględniono tego parametru w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.

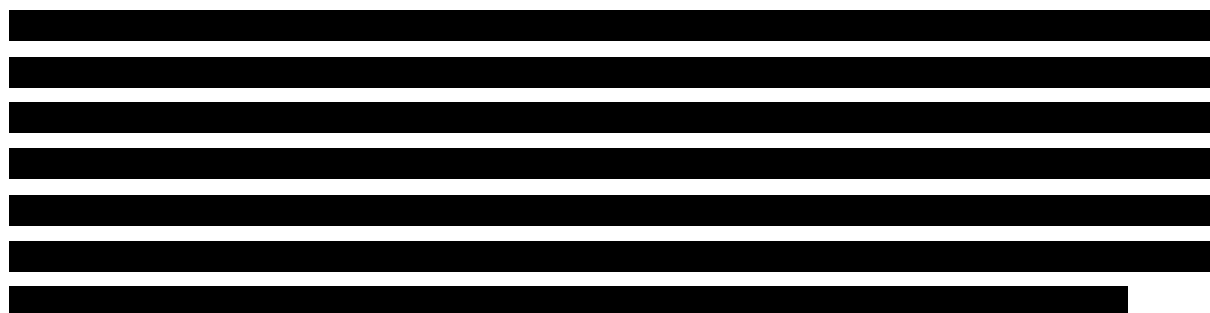
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wpływ założeń przyjętych w obliczeniach dotyczących populacji docelowej. W wariancie A1 w obliczeniach wykorzystano alternatywne źródło danych dotyczących chorobowości CM – publikację Buse 2012 [15]. W kolejnych wariantach AW (wariant B1 oraz B2) przetestowano wpływ przeprowadzonego oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego PL na wyniki niniejszej analizy, przyjmując kolejno minimalne i maksymalne oszacowanie populacji docelowej. Minimalne/maksymalne oszacowanie wyznaczono poprzez odjęcie/dodanie 10% wartości średniej do wartości w analizie podstawowej. Zmiany liczebności populacji docelowej w zależności od przyjętych parametrów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

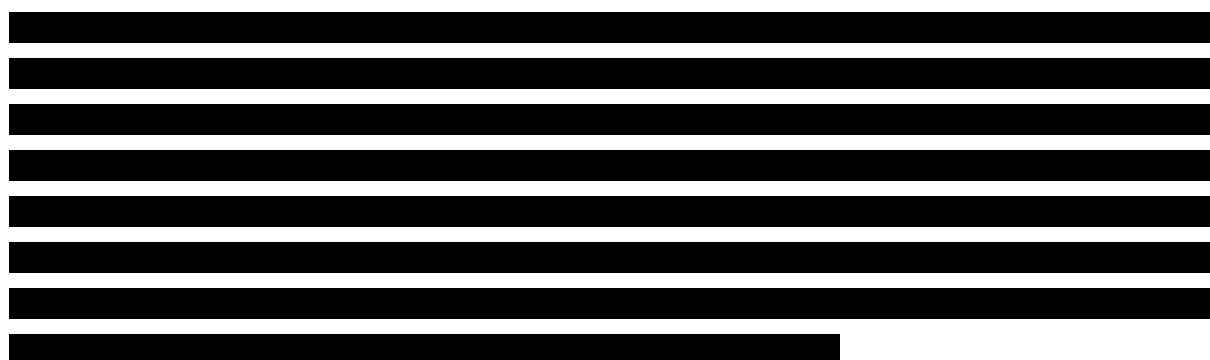
Tabela 21.
Liczebność populacji docelowej w latach 2022–2023 – analiza wrażliwości

Zmieniany parametr	Wariant analizy	Liczebność populacji docelowej
Analiza podstawowa		■
Chorobowość CM	Wariant A1	■
Oszacowanie populacji docelowej	Wariant B1	■
	Wariant B2	■

2.6. Rozpowszechnienie BTX w populacji docelowej



■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■



■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

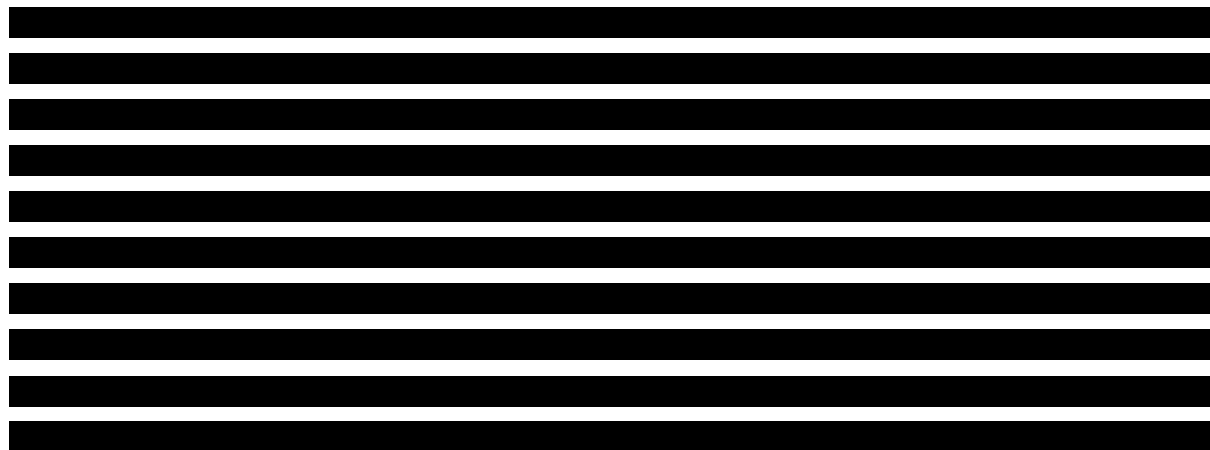
Informacje o rozpowszechnieniu BTX w leczeniu migreny odnaleziono również w badaniu Negro 2019 [28]. Badanie to przeprowadzono w formie obserwacyjnego, nieinterwencyjnego badania

retrospektywnego, które opierało się na analizie dokumentacji medycznej pacjentów z migreną epizodyczną (EM) i migreną przewlekłą (CM), których leczenie trwało nieprzerwanie przez 2 lata (punkt odcięcia danych to 31 stycznia 2019) i odbywało się w *Regional Referral Headache Centre* w Rzymie (szpital o III stopniu referencyjności). Celem tego badania było określenie rocznego kosztu bezpośredniego EM i CM z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wśród danych raportowanych w omawianym badaniu znajdują się informacje o częstości stosowania poszczególnych technologii lekowych dostępnych w leczeniu migren we Włoszech. Informacje te zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 24). Wynika z nich, że u wszystkich pacjentów z CM leczonych przez co najmniej 2 lata zastosowano BTX. Jednocześnie zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Tassorelli 2017 [29] oraz Russo 2016 [30], we Włoszech stosowanie BTX w leczeniu migreny przewlekłej zostało zatwierdzone przez Włoską Agencję Leków (AIFA) w styczniu 2013 roku, zaś dokładne wskazanie obejmuje pacjentów z CM, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nie tolerują leków stosowanych w profilaktyce migreny. Populacja docelowa dla preparatu Botox® w migrenie przewlekłej we Włoszech różni się od populacji docelowej niniejszej analizy – włoskie wskazanie dla produktu Botox® w leczeniu CM nie precyzuje liczby wcześniejszych linii leczenia koniecznych do rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem BTX.

Tabela 24.
Udziały leków w leczeniu migren na podst. publikacji Negro 2019 [28]

Rodzaj migreny	Leczenie dorażne						Leczenie profilaktyczne						
	Tryptany	NLPZ	Skojarzone analgetyki	Opioidy	Proste analgetyki*	Antydepresanty	β-blokery	Inhibitory angiotensyny	BTX	Blokery kanały wapniowego	Nutraceutyki	Anksjolityki	Leki przeciwpadaczkowe
CM	61,3%	57,5%	42,1%	1,1%	8,4%	41,5%	12,5%	4,2%	100%	64,1%	55,7%	29,8%	16,7%
EM	70,4%	38,6%	66,1%	0,5%	3,2%	24,9%	10,1%	1,6%	0%	66,7%	81,5%	7,4%	10,6%
Ogółem	64,4%	51,1%	50,4%	0,9%	6,6%	35,8%	11,7%	3,3%	65,5%	65,0%	64,6%	22,1%	14,6%

* Proste analgetyki w rozumieniu nieskojarzonych leków przeciwbólowych, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne



[Redacted content]

2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.7.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, co oznacza brak finansowania BTX w leczeniu migreny przewlekłej oraz 100% rozpowszechnienie BSC w populacji docelowej (Tabela 26).

Tabela 26.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym

Interwencja	2022	2023
BTX	0%	0%
BSC	100%	100%

2.7.2. Scenariusz nowy

[Redacted content]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ założeń dotyczących rozpowszechnienia preparatu Botox® w populacji docelowej przyjmując kolejno minimalne i maksymalne rozpowszechnienie BTX. [Redacted content]

Tabela 27.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym

[Redacted content]



2.8. Dawkowanie i czas trwania leczenia

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Botox® [31], zalecana dawka toksyny botulinowej w leczeniu przewlekłej migreny wynosi od 155 do 195 jednostek po rekonstrukcji produktu leczniczego Botox® wstrzykiwanego domięśniowo do 0,1 ml (5 jednostek) do 31, maksymalnie 39 miejsc. Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni. W poniższej tabeli wyszczególniono mięśnie wraz z zalecaną dawką (Tabela 28).

Tabela 28.
Dawkowanie produktu leczniczego Botox® u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni

Mięśnie głowy/ szyi	Dawka całkowita (liczba miejsc ^a)
Mięsień marszczący brwi ^b	10 j. (2 miejsca)
Podłużny	5 j. (1 miejsce)
Czołowy ^b	20 j. (4 miejsca)
Skroniowy ^b	40 j. (8 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
Potyliczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 40 j. (do 8 miejsc)
Grupa mięśni przykręgosłupowych ^b	20 j. (4 miejsca)
Czworoboczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
Całkowity zakres dawkowania	155 j. do 195 j. (31 do 39 miejsc)

a) 1 wstrzyknięcie domięśniowe = 0,1 ml = 5 j. produktu leczniczego Botox®

b) Dawka wstrzykiwana obustronnie



Tabela 29.
Jednorazowa dawka toksyny botulinowej typu A – wartości w analizie

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

Zgodnie z ChPL Botox® czas trwania leczenia nie jest ogólnie określony [31]. Podobnie w wytycznych EHF 2018 [34] oraz rekomendacjach HTA w sprawie finansowania BTX [35, 36] brak jest ściśle zdefiniowanej liczby cykli, jaką należy podać pacjentom w leczeniu migreny przewlekłej, zaś czas trwania leczenia uzależnia się od skuteczności leczenia.

[REDACTED]

2.9. Koszty

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

[REDACTED]

Komparatorem w niniejszej analizie jest brak leczenia profilaktycznego, zatem komparator nie generuje kosztów związanych z lekami oraz ich podaniem.

W obliczeniach uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (w ramach AW, wariant G1).

2.9.1. Koszty toksyny botulinowej typu A (Botox®)

Koszty preparatu Botox® wyznaczono na podstawie ceny zadeklarowanej przez Zamawiającego. Proponowana cena zbytu netto leku wynosi [REDACTED] za opakowanie preparatu Botox® zawierające

100 jednostek substancji czynnej. Założono, że w przypadku objęcia refundacją lek finansowany będzie w ramach istniejącej grupy limitowej (por. rozdz.1.3).

W poniższej tabeli (Tabela 30) przedstawiono wnioskowaną cenę produktu leczniczego Botox® oraz cenę uwzględnioną w analizie. Przy wyznaczaniu urzędowej ceny zbytu oraz ceny hurtowej za opakowanie, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, przyjęto wartości podatku VAT i marży hurtowej na poziomie odpowiednio 8% i 5%.

Tabela 30.
Cena produktu leczniczego Botox®

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

Tabela 32.
Koszt BTX / cykl w zależności od wariantu obliczeń

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

2.9.2. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W analizie wykorzystane zostały koszty określone w ramach analizy ekonomicznej [16]. Wartości wykorzystane w analizie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 33).

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

2.10. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy koszty przedstawione w rozdziale 2.9 skompilowano z danymi dotyczącymi liczebności populacji docelowej i prognozowanych udziałów rozważanych opcji terapeutycznych (rozd. 2.5 oraz 2.7).

W tym celu łącząc koszty uwzględnione w analizie (Tabela 32 oraz [REDACTED]) z odsetkami pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia (określanym przez liczbę dni z bólem głowy w ciągu 28 dni) w poszczególnych cyklach wyznaczone w ramach analizy ekonomicznej (Tabela 35 oraz Tabela 36), określono średnie koszty kolejnych cykli leczenia w modelu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 35.
Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem BTX na stany zdrowia w zależności statusu pacjenta (w trakcie leczenia / przerwanie leczenia) na podst. analizy ekonomicznej

I	II						III					
	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

Tabela 36.
Rozkład pacjentów niestosujących BTX na stany zdrowia na podst. analizy ekonomicznej

I	II						III					
	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

* Techniczne rozróżnienie pacjentów na leczonych i przerywających leczenie związane ze sposobem modelowania w analizie ekonomicznej, w obliczeniach w ramach niniejszej analizy pacjenci stosujący BSC analizowani są łącznie

[Redacted text]

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: chorobowości CM,
- wariant B: oszacowania populacji docelowej,
- wariant C: rozpowszechnienia BTX w populacji docelowej,
- wariant D: dawki BTX na podanie,
- wariant E: średniej liczba hospitalizacji / cykl,
- wariant F: kosztów utraty produktywności.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii toksyną botulinową typu A w leczeniu migreny przewlekłej wymagać będzie zdefiniowania odrębnego programu lekowego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Preparat Botox® podawany jest pacjentom w formie wstrzyknięć domięśniowych i zgodnie z ChPL [31] iniekcje powinny odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny. W leczeniu migreny przewlekłej konieczne jest podawanie toksyny botulinowej w ściśle określone, wystandaryzowane miejsca obejmujące mięśnie na głowie i szyi, zgodnie z zakresem dawek określonym we wnioskowanym PL i ChPL. Wydaje się że, podawanie preparatu Botox® w ramach PL dla migreny przewlekłej nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne), może natomiast wpłynąć na zwiększenie obciążenia lekarzy neurologów wykonujących iniekcje toksyny botulinowej.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania preparatu Botox® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię migreny przewlekłej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie migreny przewlekłej będą w stanie prowadzić również terapię toksyną botulinową.

Oprócz kategorii kosztowych związanych z migreną przewlekłą uwzględnionych w niniejszej analizie, choroba ta generuje koszty podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) oraz koszty szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR). Zarówno świadczenia rozliczane w ramach POZ, jak i SOR, rozliczane są ryczałtowo: w przypadku POZ ryczałt (stawka kapitacyjna) jest wypłacany za każdego pacjenta objętego opieką niezależnie od rozpoznania, częstości wizyt i ich liczby, zaś w przypadku SOR w ramach systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej. W związku z tym pacjenci zgłaszający się z migreną nie generują dodatkowych kosztów dla POZ i SOR, a uwzględnienie tych kategorii kosztowych w analizie jest niezasadne. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego PL, wprowadzenie preparatu Botox® do leczenia migreny przewlekłej pozwoli na zredukowanie liczby wizyt u lekarzy POZ i na SOR wśród pacjentów z populacji docelowej, co z kolei umożliwi zmniejszenie obciążenia służby zdrowia w ramach tych dwóch części systemu opieki zdrowotnej.

Ponadto przewiduje się istotne konsekwencje podjęcia decyzji o finansowaniu leku Botox® ze środków publicznych w wydatkach publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Zgodnie z definicją migreny przewlekłej, choroba ta cechuje się występowaniem bólów migrenowych przez minimum

15 dni w miesiącu. Przekładać się to może na dni absencji chorobowej lub zmniejszoną efektywność pracy, obejmujące co najmniej połowę dni roboczych w miesiącu. Sytuacja taka stanowi poważne wyzwanie dla pracodawców i krajowej gospodarki. Zastosowanie iniekcji toksyną botulinową typu A pozwala na zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o średnio 7–15 dni względem wartości wyjściowej już po 2 cyklach podań, co zostało udowodnione w dużych badaniach klinicznych oraz rzeczywistej praktyce klinicznej. Wpływ podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Botox® w leczeniu migreny przewlekłej ze środków publicznych na inne sektory niż ochrona zdrowia, przybliżono w ramach analizy z perspektywy społecznej.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, poddanych uprzednio 3 liniom leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub z udokumentowaną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Podkreślenia wymaga fakt, że migrena wiąże się nie tylko z poważnymi konsekwencjami ekonomicznymi, ale stanowi przede wszystkim znaczny problem społeczny. Podczas napadów migrenowych chorzy nie są w stanie normalnie funkcjonować i uczestniczyć w życiu zawodowym, społecznym, czy rodzinnym. Ataki migreny wywołują silny lub bardzo silny ból, nasilający się podczas jakiegokolwiek aktywności fizycznej, mdłości, wymioty, nadwrażliwość na światło i/lub dźwięki, problemy ze wzrokiem, dekoncentrację. Szczególnie obciążeni są pacjenci cierpiący na migrenę przewlekłą, u których ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym przez co najmniej 8 dni jest to ból migrenowy. O tym jak ważnym problemem społecznym jest migrena, świadczą liczne akcje społeczne prowadzone przez fundacje i organizacje pacjenckie, które mają na celu uświadamiać społeczeństwo, pracodawców i organy państwowe o sytuacji chorych na migrenę. Przekładem takich akcji są projekty: #MigrenaToSadystka [37], #migrenatoNIEściema [38], „Razem pokonajmy migrenę zawodowo” [39] oraz interpelacje poselskie i petycje kierowane do Ministra Zdrowia [40, 41]. We wszystkich tych źródłach podnosi się, że pacjenci czują się niejednokrotnie wykluczeni społecznie, problem zdrowotny, z jakim się zmagają, jest nierozumiany i bagatelizowany, a aktualnie powszechnie dostępne leczenie migreny jest niewystarczające.

Przewidywanym skutkiem społecznym podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie ograniczenie liczby dni bólu głowy wśród pacjentów z migreną przewlekłą. Ograniczona zostanie tym samym niemożność wykonywania obowiązków tak w życiu rodzinnym, jak i zawodowym, a także konieczność rezygnacji z pasji i zainteresowań chorych. W tabeli poniżej (Tabela 46) przedstawiona została ocena poszczególnych aspektów z zakresu etycznych i społecznych konsekwencji finansowania preparatu Botox® w analizowanym wskazaniu.

Tabela 46.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu toksyny botulinowej typu A (preparat Botox®) w leczeniu migreny przewlekłej ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce chorzy z CM, u których leczenie trzema doustnymi lekami profilaktycznymi zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej (tj. amitryptyliną, topiramatem oraz kwasem walproinowy) okazało się być nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, nie mają dostępu do leczenia profilaktycznego. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (<i>unmet clinical need</i>), która potrzebuje skutecznej terapii CM. BTX, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obecnie obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zapewnienie dostępu do terapii w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja BTX zwiększy satysfakcję z otrzymywanej opieki medycznej pacjentów cierpiących na CM i poprawi ich stan zdrowia – otrzymają oni dostęp do skutecznego leczenia poprawiającego jakość życia ze względu na zmniejszenie liczby dni z migrenowym bólem głowy.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko braku akceptacji terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Brak.
Możliwość wywoływania lęku	Brak.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Brak.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Brak.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do innych technologii medycznych.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do innych technologii medycznych.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do innych technologii medycznych.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do innych technologii medycznych.

5. Podsumowanie

Populacja

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

6. Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Botox® będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

7. Ograniczenia

- Analiza wpływu na budżet wykorzystuje dane kosztowe określone w ramach analizy ekonomicznej [16] i opiera się na przeprowadzonej w niej symulacji przebiegu choroby i jej leczenia. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Nie zidentyfikowano polskiego źródła danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości CM w Polsce. W związku z tym oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na współczynniku chorobowości CM określonym w ramach BIA Aimovig 2019 [11] na podstawie danych raportowanych dla Europy oraz USA. Przenosząc ten współczynnik do realiów polskich, otrzymano liczebność populacji pacjentów z CM w Polsce wynoszącą 282 905 osób. Natomiast z danych NFZ przedstawionych w AWA Aimovig 2019 [24] wynika, że w roku 2018 (ostatni rok, dla którego dostępne były pełne dane) u 125 621 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G43 (tj. migrena, a więc rozpoznaniem szerszym od CM) rozliczono świadczenia finansowane ze środków publicznych. Różnice w oszacowaniach opartych na przytoczonych źródłach danych mogą wynikać nie tyle z różnic w częstości występowania CM w USA i pozostałych krajach europejskich a Polską, ile z prawdopodobnych niezdiagnozowanych przypadków migreny/CM w Polsce, czego przyczyną może być występowanie trudności diagnostycznych i/lub brak szerokiej świadomości na temat tej choroby (por. rozdz. A.2.2).
- W nawiązaniu do wypunktowanego wcześniej ograniczenia związanego z brakiem wiarygodnego źródła danych dotyczących chorobowości migreny w Polsce, należy zaznaczyć, że nie odnaleziono również polskich danych dotyczących odsetka zdiagnozowanych pacjentów z CM oraz pacjentów podejmujących leczenie. Odsetki te określono na podstawie prognoz opracowanych na potrzeby raportu epidemiologicznego *Decision Resources Group* dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku (DRG 2016) i przedstawionych w BIA Aimovig 2019 [11]. Przyjęcie takiego źródła danych wiąże się z pewną niepewnością, wydaje się jednak, że przy aktualnie podejmowanych działaniach na rzecz pacjentów z migreną w Polsce, różnice między zagranicznym a polskim poziomem diagnozowania i leczenia pacjentów z CM w niedługim czasie zostaną zniwelowane. Jednocześnie warto podkreślić, że z uwagi na fakt, iż CM nie posiada kodu w klasyfikacji ICD-10, nie ma możliwości bezpośredniego wydzielenia z przytaczanych wcześniej danych NFZ wyłącznie danych odnoszących się do osób z CM, co umożliwiłoby określenie stopnia rozpoznawalności CM w Polsce.
- Dane dotyczące odsetka pacjentów z niepowodzeniem leczenia określono na podstawie jednego badania Domitrz 2020.

[Redacted content]

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z migreną przewlekłą po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

Podstawową determinantą wielkości prognozowanych wydatków jest liczba pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego. Liczebność populacji oszacowano zgodnie z kryteriami włączenia do programu na podstawie dostępnych danych literaturowych. Jako że brak jest aktualnych, wiarygodnych źródeł danych dotyczących epidemiologii CM w Polsce, obliczenia oparto na współczynniku chorobowości CM dla krajów rozwiniętych Europy i Stanów Zjednoczonych wyznaczony w ramach BIA Aimovig 2019 [11] na podstawie przeprowadzonego przeszukania literatury. Otrzymane oszacowanie populacji chorych na CM jest względnie spójne z oszacowaniami eksperckimi przedstawionymi w odnalezionych analizach weryfikacyjnych (Tabela 59).

Analiza danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G43 pozwala na wysnuenie wniosku, że znaczna część pacjentów cierpiących na migrenę (w tym CM) w Polsce jest niezdiagnozowana lub diagnozowana błędnie np. z rozpoznaniem ICD-10: G44 – inne zespoły bólu głowy. Ponadto z powodu braku wiedzy społecznej na temat migreny oraz nagromadzonych mitów i stereotypów osoby z migreną spotykają się z negatywnym podejściem ze strony społeczeństwa, a ich choroba jest bagatelizowana. Taka postawa może wykształcić w cierpiących na migrenę przekonanie, że migrena to, zgodnie z często przytaczanym w mediach określeniem z jakim spotykają się chorzy, „taka ich uroda” i nie ma skutecznych metod jej leczenia. To z kolei powoduje, że chorzy nie szukają pomocy lekarza i albo nie leczą się wcale, albo leczą się sami, niesprawdzonymi metodami, często nadużywając leków przeciwbólowych, które kupują bez recepty. Dlatego kolejnym kluczowym parametrem oszacowania populacji docelowej było określenie odsetka chorych podejmujących leczenie profilaktyczne spośród zdiagnozowanych chorych na CM. Odsetki te, z uwagi na brak polskich źródeł danych, określono na podstawie danych z raportu epidemiologicznego *Decision Resources Group* dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku (DRG 2016) raportowanych w BIA Aimovig 2019 [11]. Rozwiązanie takie wiąże się z niepewnością związaną z przeniesieniem zagranicznych danych do realiów polskich, w związku z czym w ramach AW (warianty B1 i B2) zbadano wpływ przeprowadzonego oszacowania populacji w wyniki niniejszej analizy poprzez odjęcie/dodanie 10% wartości średniej do liczby pacjentów wyznaczonej w analizie podstawowej. Należy jednocześnie zaznaczyć, że w oszacowaniach populacji przedstawionych w AWA Aimovig 2020 [24], prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek jako jedno ze źródeł wykorzystanych

w swojej opinii przytaczał ww. raport DRG 2016. Wydaje się więc, że w opinii ekspertów jest to źródło wiarygodne i w dobrym stopniu przybliżające sytuację chorych na CM w Polsce.

Odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia 3 liniami stosowanych w profilaktyce migreny leków doustnych określono na podstawie jedyne zidentyfikowanego polskiego badania traktującego o aktualnej praktyce klinicznej – badania Domitrz 2020 [2]. Rozwiązanie takie cechuje się niepewnością związaną z wykorzystaniem danych z pojedynczego źródła. Ponadto dane raportowane w publikacji Domitrz 2020 dotyczące kolejnych linii leczenia profilaktycznego w CM nie oddają w pełni kryteriów wnioskowanego PL, w którym określono, że pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia BTX, jeśli w ich historii leczenia udokumentowano 3 nieskuteczne próby leczenia profilaktycznego topiramatem, kwasem walproinowym oraz amitryptyliną. Z danych raportowanych w analizowanym badaniu wynika natomiast, że znaczna część neurologów stosuje w I linii leczenia β -blokery oraz antagonistów kanału wapniowego, które nie są ujęte w zapisach PL. Ponadto część neurologów wprowadza do leczenia BTX już w ramach III linii leczenia.

W ramach analizy odnaleziono dodatkowe źródło danych raportujące odsetek pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii (badanie Sanderson 2013 [42]). Badanie to przeprowadzone zostało na populacji zagranicznej, obejmującej pacjentów z Kanady, Stanów Zjednoczonych, Francji, Niemiec, Australii, UK. Ze względu na odmienną, niż w Polsce, dostępność poszczególnych opcji terapeutycznych w uwzględnionych państwach, danych z cytowanego badania nie uwzględniono w obliczeniach niniejszej analizy. Pomimo ograniczeń związanych z zastosowaniem danych z badania Domitrz 2020 wydaje się, że dane raportowane w publikacji dobrze oddają polskie realia leczenia pacjentów z CM, w tym np. osobistej niechęci kontynuowania leczenia w kolejnej linii

Komentując wyniki niniejszego opracowania nie sposób nie odnieść się do wysokości szacowanych wydatków inkrementalnych. Aktualnie w Polsce brak jest leków wskazanych przez wytyczne praktyki klinicznej do leczenia profilaktycznego pacjentów z populacji docelowej, które byłyby finansowane ze środków publicznych. W związku z tym leczenie CM przy użyciu produktu leczniczego Botox® w ramach wnioskowanego PL w oczywisty sposób implikuje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Jednocześnie warto mieć na uwadze, że pomimo wzrostu wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją BTX, jego zastosowanie w populacji docelowej przełoży się na zmniejszenie liczby dni z migreną i bólem głowy – co z kolei będzie skutkowało zmniejszeniem absenteizmu i prezenteizmu, dając korzystne efekty ekonomiczne w populacji pacjentów z CM. Z danych literaturowych wynika, że rozpowszechnienie CM zmienia się w zależności od grupy wiekowej, występując najczęściej u osób w wieku 18–49 lat [15], a więc w okresie intensywnej aktywności zawodowej. Implikuje to wysokie koszty pośrednie związane z analizowaną jednostką chorobową. Koszty te związane z występowaniem migreny w Polsce określono w ramach raportu *Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia* [43], w którym oszacowano, że koszty pośrednie absenteizmu w populacji chorych na migrenę wynoszą ok. 31 mln zł rocznie, zaś koszty prezenteizmu to ok. 6–9 mln zł rocznie. W raporcie tym wskazano również, że koszt pośredni prezenteizmu na jedną osobę chorą na CM w skali roku jest prawie 5-krotnie wyższy niż w przypadku osoby cierpiącej na EM i wynosi 10 225,14 zł / osobę / rok. Autorzy raportu podają również, że oszacowania prezenteizmu dokonano zakładając, że wydajność pracy spowodowana wystąpieniem napadu migreny zmniejsza się o 50%, zaś w rzeczywistości spadek wydajności może być jeszcze większy. [REDACTED]

Zgodnie z obowiązującym statusem refundacyjnym, w leczeniu CM refundowana jest wyłącznie amitryptylina. Pozostałe doustne leki profilaktyczne nie są aktualnie refundowane, ale ich koszt jest stosunkowo niski. Inaczej przedstawiają się koszty terapii z zastosowaniem BTX oraz przeciwciał anti-CGRP, które również nie są obecnie refundowane, a ich koszt jest znacząco wyższy i przewyższa możliwości finansowe większości chorych. Należy zatem podkreślić, że obecnie w Polsce pacjenci z CM, u których leczenie trzema doustnymi lekami profilaktycznymi zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej (tj. amitryptyliną, topiramatem oraz kwasem walproinowym) okazało się być nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, nie mają dostępu do leczenia profilaktycznego. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii CM. Preparat Botox®, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

9. Bibliografia

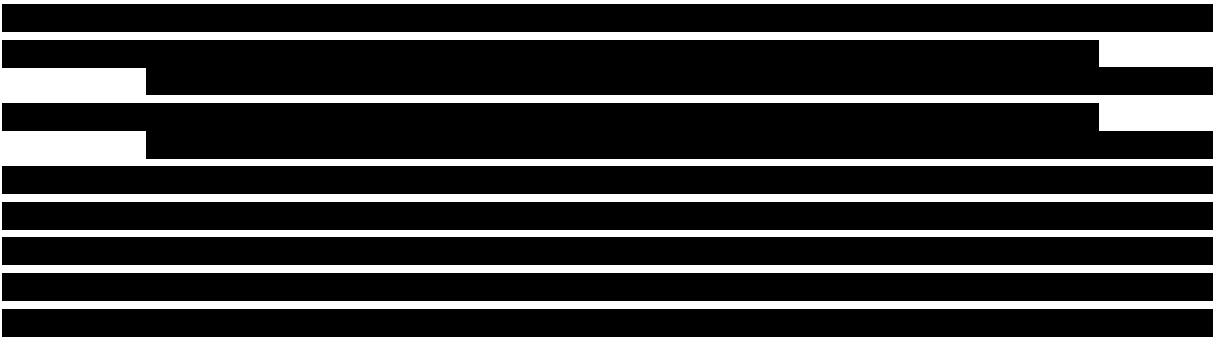

1. ██████████ Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w leczeniu przewlekłej migreny. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2020.
2. Domitrz I, Lipa A, Roźniecki J, Stępień A, Kozubski W. (2020) Treatment and management of migraine in neurological ambulatory practice in Poland by indicating therapy with monoclonal anti-CGRP antibodies. *Neurol Neurochir Pol* 54(4):337–343.
3. Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-112020iv,6543.html> (14.12.2020).
4. Milewska A, Mileańczuk-Lubecka BA, Kochanowski J, Werner B. (2011) Analiza czynników ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego. *Nowa Pediatria* (4):79–84.
5. Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, Jankovic J. Mózgowe porażenie dziecięce S. Józwiak. *Zaburzenia ruchowe u dzieci* Wrocław 2011.
6. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2014 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/040/AWA/040_AWA_OT_4351_3_Botox_2014.04.30.pdf (5.11.2020).
7. *Udary mózgu - rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie*. Warszawa 2016.
8. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)) w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10: I61, I63, I69)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2016 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/109/AWA/109_AWA_OT.4351.18.2016_Botox_2016.07.01.pdf (13.11.2020).
9. Rocznik Demograficzny 2020. GUS 2020 Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> (9.11.2020).
10. Schinwelski M, Sławek J. (2013) Toksyna botulinowa w neurologii. *Neurologia po Dyplomie* 8(3):7–18.
11. Erenumab (Aimovig) w profilaktyce migreny przewlekłej. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest 2019 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc> (14.10.2020).
12. Truzzi JC, Gomes CM, Bezerra CA, Plata IM, Campos J, Garrido GL, Almeida FG, Averbeck MA, Fornari A, Salazar A, Dell’Oro A, Cintra C, Sacomani CAR, Tapia JP, Brambila E, i in. (2016) Overactive bladder - 18 years - Part I. *Int Braz J Urol* 42(2):188–198.
13. Wniosek o objęcie refundacją leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2018 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/175/AWA/175_AWA_OT_4330_14_2018_Betmiga_08.11.2018.pdf (17.11.2020).
14. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego BOTOX (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2014 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/038/AWA/038_AWA_OT_4351_1_Botox_2014.04.24.pdf (1.12.2020).
15. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. (2012) Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 52(10):1456–1470.
16. ██████████ Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w leczeniu przewlekłej migreny. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2020.
17. *Model globalny - plik Excel „BOTOX_CM_CEM”*.
18. BOTULINUM TOXIN TYPE A purified neurotoxin complex, Lyophilised powder for injection, 100 units, Botox®, Allergan Pty Ltd. Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting. PBAC 2018 Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Botulinum-toxin-type-A-purified-neurotoxin-complex-psd-march-2018> (4.12.2020).

19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (9.11.2020).
20. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (9.11.2020).
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (9.11.2020).
22. (2013) Migrena przewlekła - możliwości leczenia. Dostęp: <https://swiatlekarza.pl/migrena-przewlekla-mozliwosci-leczenia/> (9.11.2020).
23. Domitrz I, Lipa A, Roźniecki J, Stępień A. (2019) Polskie badanie online dotyczące migreny przeprowadzone na populacji 2000 dorosłych osób. *Migrena news* 2(3(6)):98–100.
24. Wniosek o objęcie refundacją leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2020 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc> (14.10.2020).
25. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. NICE 2011 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/documents/migraine-chronic-botulinum-toxin-type-a-allergan2> (4.12.2020).
26. Botulinum Toxin Type A, injection, 100 units/vial, Botox®. Public Summary Document - July 2013. PBAC 2013 Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/botulinum> (4.12.2020).
27. Botulinum toxin type A for chronic migraine: 24 month predicted versus actual analysis. Drug utilisation sub-committee (DUSC) - June 2017. PBAC 2017 Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/public-release-docs/2017-06/botulinum-toxin-chronic-migraine-june-2017-meeting> (4.12.2020).
28. Negro A, Sciattella P, Rossi D, Guglielmetti M, Martelletti P, Mennini FS. (2019) Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache Centre. *J Headache Pain* 20(1):120.
29. Tassorelli C, Aguggia M, De Tommaso M, Geppetti P, Grazzi L, Pini LA, Sarchielli P, Tedeschi G, Martelletti P, Cortelli P. (2017) Onabotulinumtoxin A for the management of chronic migraine in current clinical practice: results of a survey of sixty-three Italian headache centers. *J Headache Pain* 18(1):66.
30. Russo M, Manzoni GC, Taga A, Genovese A, Veronesi L, Pasquarella C, Sansebastiano GE, Torelli P. (2016) The use of onabotulinum toxin A (Botox®) in the treatment of chronic migraine at the Parma Headache Centre: a prospective observational study. *Neurol Sci* 37(7):1127–1131.
31. BOTOX® - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl> (9.11.2020).
32. Aurora SK, Dodick DW, Blumenfeld A, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: Safety and Tolerability of the Effective Treatment Paradigm in the PREEMPT Clinical Program. *Headache* 50:14–15.
33. ██████████ Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w leczeniu przewlekłej migreny. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2020.
34. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. (2018) Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *The Journal of Headache and Pain* 19(1):91.
35. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Technology appraisal guidance. NICE 2012 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/resources/botulinum-toxin-typea-for-the-prevention-of-headaches-in-adults-with-chronic-migraine-pdf-82600545273541> (2.12.2020).
36. 2nd Resubmission. Botulinum toxin A, 50 Allergan units, 100 Allergan units, 200 Allergan units, powder for solution for injection (Botox®). SMC 2017 Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_website.pdf (2.12.2020).
37. Fundacja NIKA > Migrena > O Projekcie #MigrenaToSadystka. Dostęp: <http://www.nika.org.pl/migrena/> (24.11.2020).
38. Akcja #migrenatoNIEściema. Dostęp: <https://migrenatoniesciema.pl/> (24.11.2020).
39. Pracodawcy Rzeczypospolitej Polskiej > Wydarzenia > Inauguracja kampanii „Razem Pokonajmy Migrenę Zawodowo”. Dostęp: <https://pracodawcyrp.pl/wydarzenia/inauguracja-kampanii-razem-pokonajmy-migrene-zawodowo> (24.11.2020).

40. (2020) Interpelacja nr 6564 do Ministra Zdrowia w sprawie problemów pacjentów z migreną przewlekłą. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BPZB6Y> (24.11.2020).
41. (2019) Petycja „Apelujemy do Ministra Zdrowia o refundację leków przeciwmigrenowych (tryptanów) oraz udostępnienie części z nich w sprzedaży bez recepty”. Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi8j6KX1fLrAhVtoosKHafrcFYQFjACegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fwww.gov.pl%2Fattachment%2F6b067814-38fa-4643-a223-663fc9888c1c&usg=AOvVaw0rQpBn-ij5ENdSWfo9exqP> (24.11.2020).
42. Sanderson JC, Devine EB, Lipton RB, Bloudek LM, Varon SF, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Sullivan SD. (2013) Headache-related health resource utilisation in chronic and episodic migraine across six countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(12):1309–1317.
43. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych NIZP-PZH Kierownik: Aleksandra Czerw. *Spółeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia*. Warszawa 2019.
44. Woldeamanuel Y, Cowan R. (2017) Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017235/> (14.10.2020).
45. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, AMPP Advisory Group. (2007) Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68(5):343–349.
46. Stępień A, Prusiński A, Suwała A. (2003) Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból* 4(3):9–11.
47. Wniosek o objęcie refundacją leku Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny (...) (ICD-10 G43)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2020 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6798-135-2020-zlc> (14.10.2020).
48. Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. AOTMiT 2020 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6876-169-2020-zlc> (12.11.2020).
49. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. (2008) Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 71(8):559–566.

10. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	10
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	11
Tabela 3.	Liczba osób otrzymujących toksynę botulinową w ramach programów lekowych (sprawozdania NFZ).....	11
Tabela 4.	Udział Botox® i Xeomin® na podstawie sprzedaży we wszystkich wskazaniach (komunikaty DGL)	13
Tabela 5.	Liczba osób otrzymujących Botox® oraz Xeomin® w ramach programów lekowych w roku 2020	13
Tabela 6.	Liczba osób otrzymujących toksynę botulinową w ramach programów lekowych	13
Tabela 7.	Oszacowanie populacji dzieci ze spastycznością w mózgowym porażeniu dziecięcym.....	16
Tabela 8.	Oszacowanie populacji pacjentów ze spastycznością nadgarstka i dłoni u pacjentów po udarze	16
Tabela 9.	Oszacowanie populacji pacjentów ze spastycznością stawu skokowego i stopy u pacjentów po udarze	17
Tabela 10.	Oszacowanie populacji pacjentów z kurczem powiek, połowicznym kurczem twarzy i związanymi z nim ogniskowymi dystoniami.....	17
Tabela 11.	Oszacowanie populacji pacjentów z idiopatycznym kręczem karku	18
Tabela 12.	Oszacowanie populacji pacjentów z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego	19
Tabela 13.	Oszacowanie populacji pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego	20
Tabela 14.	Podsumowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których preparat Botox® może być zastosowany	20
Tabela 15.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	21
Tabela 16.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	24
Tabela 17.	Liczebność populacji chorych na CM	28
Tabela 18.	Liczebność populacji zdiagnozowanych chorych na CM	29
Tabela 19.	Liczebność populacji zdiagnozowanych chorych na CM podejmujących leczenie profilaktyczne	29
Tabela 20.	Liczebność populacji docelowej	30
Tabela 21.	Liczebność populacji docelowej w latach 2022–2023 – analiza wrażliwości	31
Tabela 22.	Rozpowszechnienie BTX w populacji docelowej na podst. analizy NICE 2011 [25].....	31
Tabela 23.	Rozpowszechnienie BTX w populacji docelowej na podst. dokumentu PBAC 2018 [18]	31
Tabela 24.	Udziały leków w leczeniu migren na podst. publikacji Negro 2019 [28].....	32
Tabela 25.	Rozpowszechnienie BTX w populacji docelowej niniejszej analizy	33
Tabela 26.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	33
Tabela 27.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu nowym.....	33
Tabela 28.	Dawkowanie produktu leczniczego Botox® u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni	34
Tabela 29.	Jednorazowa dawka toksyny botulinowej typu A – wartości w analizie	35
Tabela 30.	Cena produktu leczniczego Botox®	36
.....		
Tabela 32.	Koszt BTX / cykl w zależności od wariantu obliczeń	36
Tabela 33.	Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami interwencji) na podst. analizy ekonomicznej [16]	37
Tabela 34.	Zużycie zasobów / cykl w zależności od stanu zdrowia na podst. analizy ekonomicznej [16]	37

Tabela 35.	Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem BTX na stany zdrowia w zależności statusu pacjenta (w trakcie leczenia / przerwanie leczenia) na podst. analizy ekonomicznej	38
Tabela 36.	Rozkład pacjentów niestosujących BTX na stany zdrowia na podst. analizy ekonomicznej	38
Tabela 37.	Liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023	40
		
Tabela 46.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu toksyny botulinowej typu A (preparat Botox®) w leczeniu migreny przewlekłej ze środków publicznych.....	47
Tabela 47.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	61
Tabela 48.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	63
		
Tabela 53.	Współczynnik chorobowości migreny według wieku i płci [45]	68
Tabela 54.	Wyniki przeszukania dot. chorobowości CM przeprowadzonego w ramach BIA Aimovig 2019 [11]	69
Tabela 55.	Standaryzowany współczynnik chorobowości CM według wieku i płci [15].....	69
Tabela 56.	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G43 [24, 47]	70
Tabela 57.	Oszacowanie liczby chorych na migrenę/CM w Polsce.....	71
Tabela 58.	Oszacowanie liczby chorych na migrenę/CM w Polsce na podst. standaryzowanych współczynników chorobowości względem wieku i płci	71
Tabela 59.	Opinie eksperckie dotyczące chorobowości migreny oraz CM w Polsce [24, 47, 48].....	72
Tabela 60.	Liczba chorych na migrenę na podst. danych NFZ	73
Tabela 61.	Odsetek zdiagnozowanych chorych z migreną/CM [%].....	74
Tabela 62.	Liczba chorych ze zdiagnozowaną migreną/CM w zależności od wyjściowego źródła danych	74
Tabela 63.	Liczba zdiagnozowanych chorych z CM – oszacowanie na podst. chorobowości migreny ogółem w zależności od wyjściowego źródła danych.....	74
Tabela 64.	Odsetek chorych ze zdiagnozowaną CM podejmujących leczenie profilaktyczne na podst. raportu DRG 2016 [11].....	75
Tabela 65.	Odsetek chorych ze zdiagnozowaną CM podejmujących leczenie profilaktyczne na podst. badania Sanderson 2013 [42].....	76
Tabela 66.	Skuteczność poszczególnych linii leczenia u chorych ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą [2]	77
Tabela 67.	Odsetek chorych z CM po niepowodzeniu III linii leczenia	77

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 47.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2 oraz 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1.4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3 oraz 1.5
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5 oraz A.2
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. ████████████████████
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. ████████████████████
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 48.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Zakres zmian	Uzasadnienie
Wariant 1	Parametr 1
	Parametr 2
Wariant 2	Parametr 1
	Parametr 2
	Parametr 3
Wariant 3	Parametr 1
	Parametr 2
	Parametr 3
Wariant 4	Parametr 1
	Parametr 2
	Parametr 3
Wariant 5	Parametr 1
	Parametr 2
Wariant 6	Parametr 1
	Parametr 2

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

		2020		2021	
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

[Redacted text]

[Redacted text]

		2020		2021	
■					
■					
■					
■					
■					
■					

Kod	Nazwa	2020		2021	
		Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

■

Kod	Nazwa	2020		2021	
		Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

A.1.4. Podsumowanie

[Redacted content]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

A.2.1.1 Dane literaturowe

Chorobowość migreny

Autorzy raportu NIZP-PZH 2019 [43] oraz analizy BIA Aimovig 2019 [11] w kwestii rozpowszechnienia migreny powołują się na badanie Woldeamanuel 2017 [44], które stanowi przegląd systematyczny badań opublikowanych w latach 1920-2015 oraz metaanalizę 302 badań spełniających kryteria włączenia. Badania uwzględnione w metaanalizie obejmowały łącznie 6 216 995 osób z Afryki, Azji, Europy oraz z Ameryki Północnej, Środkowej i Południowej. Analizy opierały się na badaniach, które różniły się metodologią (przeprowadzono wywiady kwestionariuszowe, badania ankietowe w domach respondentów, ankiety telefoniczne lub analizowano wyniki badań lekarskich) oraz wykorzystywanymi kryteriami diagnostycznymi (216 spośród 302 badań bazowało na kryteriach ICHD). Oszacowania rozpowszechnienia wykonane w ramach publikacji Woldeamanuel 2017 opierały się na modelu przypadkowych efektów, który pozwala na uwzględnienie różnic w analizowanych badaniach. Rozpowszechnienie migreny w przytoczonej metaanalizie określono na 11,6% (95% CI: 10,7–12,6%) w populacji światowej oraz 11,4% w populacji europejskiej, najniższą chorobowość migreny

oszacowano dla Ameryki Północnej (9,7%), zaś najwyższą (16,4%) dla Ameryki Środkowej i Południowej.

W publikacji Lipton 2007 [45] odnaleziono dane dotyczące chorobowości migreny według wieku i płci. Publikacja ta opisuje wyniki badania *American Migraine Prevalence and Prevention Study* i miała na celu ocenę częstości występowania migreny w populacji USA oraz określenie stosowanych schematów profilaktyki migreny i porównanie ich z ówczesnymi rekomendacjami. Badaniem objęto reprezentatywną próbę 120 000 amerykańskich gospodarstw domowych (uzyskany współczynnik odpowiedzi (ang. *response rate*) wynosił 64,89%. Rozpoznanie migreny określano na podstawie wydania drugiego kryteriów *International Classification of Headache Disorders*. Dane dotyczące chorobowości CM według wieku i płci raportowane w publikacji Lipton 2007 zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Współczynnik chorobowości migreny według wieku i płci [45]

Wiek	Surowy		Standaryzowany	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
12-17	4,9%	7,3%	4,0%	6,4%
18-29	6,2%	20,4%	5,0%	17,3%
30-39	9,0%	28,1%	7,4%	24,4%
40-49	7,9%	25,5%	6,5%	22,2%
50-59	5,9%	18,2%	5,0%	16,0%
60+	2,1%	6,4%	1,6%	5,0%

Dane dotyczące chorobowości migreny w Polsce odnaleziono w publikacji Stępień 2003 [46] oraz Domitrz 2019 [23]. Badanie Stępień 2003 [46] przeprowadzono w formie wywiadu osobistego i objęło ono 2062 osób w wieku powyżej 15 lat. Rozpoznanie migreny oparto na kryteriach ICHD-I z 1988 roku. Zgodnie z wynikami omawianego badania na migrenę w Polsce cierpi 8,5% ludności przy uwzględnieniu kryterium jednostronności bólu głowy. Jednocześnie autorzy omawianego badania wskazują, że uwzględniając w szacunkach również chorych, u których ból głowy jest obustronny, chorobowość migreny wynosi 10% populacji polskiej.

Publikacja Domitrz 2019 [23] referuje wyniki badania ankietowego obejmującego 2000 dorosłych Polaków w wieku 18–69 lat. Respondenci badania wypełniali kwestionariusz online. Rozpoznanie migreny opierano na kryteriach diagnostycznych migreny ICHD-III. Zgodnie z wynikami badania aż 25% dorosłych Polaków deklaruje występowanie podobnych do napadów migreny objawów w ciągu ostatniego roku, przy czym tylko 37% respondentów badania doświadczających napadów migreny ma diagnozę postawioną przez lekarza.

Chorobowość CM

Rozpowszechnienie CM w Polsce wzmiankuje ww. publikacja Domitrz 2019 [23], w ramach której częstość występowania CM oszacowano na 1% populacji osób dorosłych. W badaniu wykorzystano definicję CM według IHS (*International Headache Society*) ICHD-3, w rozumieniu min. 15 dni w miesiącu z bólem głowy oraz min. 8 dni z migreną (według definicji migreny bez aury lub migreny według deklaracji respondenta).

W ramach analizy BIA Aimovig 2019 [11] nie odnaleziono źródła danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości CM w Polsce, w związku z czym przeprowadzono przegląd literatury mający na celu określenie współczynnika chorobowości na CM w Europie oraz USA. W tym celu przeszukano bazę PubMed (w tym Medline) przy użyciu słów kluczowych *chronic migraine* oraz *prevalence*. Finalnie do przeglądu włączono 22 badania, w których współczynnik chorobowości CM wahał się od 0% do 4,1%, przy medianie równej 0,9% oraz średniej arytmetycznej 1,0%. Autorzy przytaczanej analizy przyjęli, że lepszym estymatorem chorobowości CM jest mediana, z uwagi na prawoskośność rozkładu współczynników chorobowości raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Tabela 54.
Wyniki przeszukania dot. chorobowości CM przeprowadzonego w ramach BIA Aimovig 2019 [11]

Parametr	Chorobowość CM
Średnia (95% CI)	1,0% (0,57%-1,45%)
Mediana (Q1-Q3)	0,9% (0,2%-1,4%)

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeglądu wykonanego w ramach BIA Aimovig 2019 oraz wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet. Nie odnaleziono innych, wiarygodnych źródeł danych dotyczących współczynnika chorobowości CM.

W publikacji Buse 2012 [15] odnaleziono dane dotyczące chorobowości CM według wieku i płci. Publikacja ta, podobnie jak wspomniana wcześniej publikacja Lipton 2007 [45], opisuje wyniki badania *American Migraine Prevalence and Prevention Study*, a jej celem była ocena częstości występowania CM w populacji USA i porównanie profili niepełnosprawności związanych z bólem głowy u osób z CM i EM w zależności od wieku i płci. Rozpoznanie CM określano na podstawie wydania drugiego kryteriów *International Classification of Headache Disorders*, które określają częstość bólów głowy w CM na 15 dni /miesiąc w ciągu 3 miesięcy. Dane dotyczące chorobowości CM według wieku i płci raportowane w publikacji Buse 2012 zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Standaryzowany współczynnik chorobowości CM według wieku i płci [15]

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
12-17	0,2%	0,5%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18-29	0,4%	1,9%
30-39	0,7%	1,8%
40-49	0,8%	1,9%
50-59	0,6%	1,3%
60+	0,3%	0,6%

A.2.1.2 Dane NFZ

W ramach analiz weryfikacyjnych do wniosków refundacyjnych dla preparatów Ajovy [47] oraz Aimovig [24] przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem migreny i następujących podgrup:

- pacjentów ze współwystępującą depresją,
- pacjentów u których zrefundowano amitryptylinę lub propranolol, oraz
- pacjentów hospitalizowanych w ramach grupy JGP A59 (Tabela 56).

Tabela 56.
Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G43 [24, 47]

Grupa pacjentów		2014	2015	2016	2017	2018	2019 (I połowa roku)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G43*	Ogółem	114 468	120 742	121 778	125 427	125 621	82 092
	≥ 18 r.ż.	104 359	110 072	111 762	115 595	115 931	76 634
	< 18 r.ż.	10 109	10 670	10 016	9 833	9 691	5 458
<i>i równocześnie F32** bądź F33***</i>	Ogółem	611	696	829	888	1003	678
	≥ 18 r.ż.	606	692	821	882	993	674
	< 18 r.ż.	5	4	8	6	10	4
<i>u których zrefundowano substancję czynną Amitriptylinum^</i>	Ogółem	1931	2069	2141	2128	1754	1124
	≥ 18 r.ż.	1905	2036	2115	2112	1745	1124
	< 18 r.ż.	26	33	26	16	9	0
<i>u których zrefundowano substancję czynną Propranololum#</i>	Ogółem	7710	8438	8621	8437	7223	4737
	≥ 18 r.ż.	7462	8199	8379	8253	7116	4693
	< 18 r.ż.	248	239	242	184	107	44
<i>u których zrealizowano świadczenie hospitalizacja Grupa A59 Bóle głowy</i>	Ogółem	2888	2850	2940	2797	2561	884
	≥ 18 r.ż.	1998	1938	2026	2002	1741	882
	< 18 r.ż.	890	912	914	795	820	2

Rozpoznanie wg ICD-10:

* G43 migrena wraz kodami rozszerzającymi G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8, G43.9

** F32 epizod depresyjny wraz z kodami rozszerzającymi F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.94

*** F33 zaburzenia depresyjne nawracające wraz z kodami rozszerzającymi F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8, F33.9.

^ Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991049010; 05909991048914

Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991033590; 05909991033507; 05909990112111; 05909990112210

A.2.2. Analiza danych

Łącząc dane dotyczące chorobowości na migrenę oraz CM z liczebnością populacji Polski otrzymano, że ok. 3,1–3,6 mln osób w Polsce cierpi na migrenę, z czego u ok. 290 tys. chorych migrena ma postać przewlekłą (Tabela 57, Tabela 58).

Tabela 57.
Oszacowanie liczby chorych na migrenę/CM w Polsce

Parametr	Migrena		CM
	Woldeamanuel 2017 [44]	Stępień 2003 [46]	BIA Aimovig 2019 [2]
Chorobowość	11,6%	10%	0,9%
Liczba dorosłych mieszkańców Polski*	31 433 870		
Liczba chorych	3 646 329	3 143 387	282 905

* Rocznik demograficzny 2020 [9]

Tabela 58.
Oszacowanie liczby chorych na migrenę/CM w Polsce na podst. standaryzowanych współczynników chorobowości względem wieku i płci

Wiek	Migrena – Lipton 2007 [45]		CM – Buse 2012 [15]		Populacja Polski [9]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
12-17	4,0%	6,4%	0,2%	0,5%	1 136 172	1 079 159
18-29	5,0%	17,3%	0,4%	1,9%	2 694 950	2 588 092
30-39	7,4%	24,4%	0,7%	1,8%	3 112 168	3 032 918
40-49	6,5%	22,2%	0,8%	1,9%	2 835 538	2 796 800
50-59	5,0%	16,0%	0,6%	1,3%	2 292 978	2 376 681
60+	1,6%	5,0%	0,3%	0,6%	4 064 446	5 639 299
Liczba dorosłych chorych w Polsce	3 199 933		296 352		-	

Powyższe szacunki potwierdzają opinie eksperckie przedstawione w AWA Ajovy 2020 [47] oraz AWA Aimovig 2020 [24] (Tabela 59). Należy jednocześnie zaznaczyć, że eksperci opierali swoje oszacowania na zagranicznych danych literaturowych dotyczących rozpowszechnienia migreny, bazując w dużej mierze na źródłach, które zostały wykorzystane do obliczeń przedstawionych w tabeli powyżej (Tabela 57).

Tabela 59.
Opinie eksperckie dotyczące chorobowości migreny oraz CM w Polsce [24, 47, 48]

Jednostka chorobowa	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes PTBB	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Prezes PTN	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes PTBG	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UM w Poznaniu
Migrena	Chorobowość	-	12%	11,6%	Ok. 10%	Ok. 10%
	Liczba chorych	3 mln	3,6 mln	-	3-4 mln	3-4 mln
	Zapadalność	-	2%	1,9%	0,5-1%	0,5-1%
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	15–30 tys.	600 tys.	-	-	-
CM	Chorobowość	-	1-2%	0,9%	1,5-2%	1,8%
	Liczba chorych	-	300-600 tys.	280 tys.	300-400 tys.	500 tys.
	Zapadalność	-	-	-	1-1,5%	1-1,5%
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	-	-	-	-	-
Oszacowania na podst.	DRG 2016	NIZP-PZH 2019	Migrena: Woldeamanuel 2017 (chorobowość) oraz Baykan 2015 (zapadalność) CM: szacunki własne oraz DRG 2016		NIZP-PZH 2019	NIZP-PZH 2019

KK – Konsultant Krajowy, PTBB – Polskie Towarzystwo Badania Bólu, PTBG – Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, UM – Uniwersytet Medyczny

Prognozując dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G43 na lata 2019-2021 otrzymano, że w roku 2021 ok. 135 tys. pacjentów z migreną w Polsce będzie widocznych z poziomu płatnika publicznego (Tabela 60). Jednocześnie porównując te dane z oszacowaniem liczebności populacji z migreną w Polsce na podst. współczynników epidemiologicznych (Tabela 57, Tabela 58) i opinii eksperckich (Tabela 59) można zauważyć, że dane NFZ znacznie odbiegają od rzeczywistej liczby chorych na migrenę. Wynikać to może z dużej liczby niezdiagnozowanych przypadków. W klasyfikacji ICD-10 występuje także kod G44 – inne bóle głowy, co wraz z brakiem wiedzy o jednostce chorobowej, jaką jest migrena i kryteriach jej rozpoznawania może powodować przypisywanie rozpoznania u pacjenta z migreną do kodu ICD-10: G44. Prawdopodobny jest także udział sektora prywatnych usług medycznych w leczeniu migreny w Polsce. Odniesienie liczby pacjentów z migreną wg danych NFZ do oszacowań na podst. współczynników epidemiologicznych pozwala stwierdzić, że zaledwie ok. 4% chorych na migrenę korzysta z leków lub świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego. Należy przy tym zauważyć, że brak jest informacji, u jakiego odsetka pacjentów raportowanych przez NFZ wdrożono leczenie profilaktyczne migreny. Analizując liczbę chorych z rozpoznaniem ICD-10: G43, u których w latach 2014-2018 zrefundowano amitryptylinę lub propanolol, można stwierdzić, że zaledwie ok. 8% pacjentów z rozpoznaniem korzysta z leczenia profilaktycznego

migreny refundowanego przez płatnika publicznego. Ponadto na podstawie dostępnych danych NFZ nie ma możliwości określenia, jaki udział pacjentów z rozpoznaniem migreny stanowią pacjenci z CM. Powyższe pozwala stwierdzić, że dane raportowane przez NFZ dotyczące pacjentów z migreną są fragmentaryczne i nie mogą być wykorzystane do estymacji populacji chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem toksyny botulinowej w Polsce. Wnioski te potwierdza opinia analityków Agencji przedstawiona w AWA Aimovig 2020 [24], w której wskazano, że brak jest wiarygodnych danych NFZ pozwalających na oszacowanie populacji chorych z CM.

Tabela 60.
Liczba chorych na migrenę na podst. danych NFZ

Liczba pacjentów	2014	2015	2016	2017	2018	2019*	2020*	2021*
Ogółem	114 468	120 742	121 778	125 427	125 621	129 705*	132 404*	135 103*
≥ 18 r.ż.	104 359	110 072	111 762	115 595	115 931	120 144*	123 011*	125 877*
< 18 r.ż.	10 109	10 670	10 016	9 833	9 691	-	-	-

* Prognoza metodą regresji liniowej

A.2.3. Odsetek zdiagnozowanych pacjentów z migreną/CM

Dane dotyczące wykrywalności migreny/CM odnaleziono w polskim badaniu Domitrz 2019 [23], BIA Aimovig 2019 [11] oraz w dokumentacji NICE do wniosku dotyczącego leczenia CM toksyną botulinową z 2011 [25].

W publikacji Domitrz 2019 odsetek osób ze zdiagnozowaną migreną określono 37%. Należy jednocześnie zauważyć, że odsetek ten odnosi się do wszystkich osób deklarujących występowanie napadów migreny, zaś ta liczba może być zawyżona, biorąc pod uwagę, że zgodnie z wynikami badania aż 25% dorosłych Polaków deklaruje występowanie objawów podobnych do napadów migreny w ciągu ostatniego roku.

W kolejnych dwóch pozycjach przedstawiono odsetek zdiagnozowanych chorych na CM. W BIA Aimovig 2019 [11] odsetek ten określono na podstawie danych z raportu epidemiologicznego *Decision Resources Group* dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku (DRG 2016). Autorzy raportu DRG 2016 przewidują, że wykrywalność CM w Europie będzie rosła i przedstawiają estymacje odsetka zdiagnozowanych chorych z CM do roku 2025. W dokumencie NICE TA260 2011 [25] do oszacowania populacji docelowej wykorzystano odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną CM raportowany w publikacji Bigal 2008 [49], w której został on określony na 20,2%.

Dane dotyczące wykrywalności migreny/CM raportowane w odnalezionych publikacjach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Odsetek zdiagnozowanych chorych z migreną/CM [%]

Jednostka chorobowa	2006	...	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Źródło
Migrena	-	-	37	-	-	-	-	-	-	Domitrz 2019 [23]
CM	20,2	-	-	-	-	-	-	-	-	NICE TA260 2011* [25]
	-	-	59,1	59,3	59,6	59,7	60,0	60,2	60,4	BIA Aimovig 2019** [11]

Pierwotne źródło danych: * Bigal 2008 [49]; ** DRG 2016

Zgodnie oszacowaniami populacji przedstawionymi w rozdz. A.2.2 liczba chorych na migrenę w Polsce wynosi od ok. 3,1 mln do ok. 3,6 mln osób w zależności od źródła danych epidemiologicznych, zaś populacja chorych na CM wynosi od ok. 283 tys. do ok. 296 tys. osób (Tabela 57, Tabela 58). Wykorzystując powyższe dane dotyczące odsetka zdiagnozowanych chorych oszacowano, że w Polsce jest ponad 1 mln chorych ze zdiagnozowaną migreną oraz ok.170 tys. z CM (Tabela 62).

Tabela 62.
Liczba chorych ze zdiagnozowaną migreną/CM w zależności od wyjściowego źródła danych

Parametr	Migrena			CM	
	Woldeamanuel 2017 [44]	Lipton 2007 [45]	Stępień 2003 [46]	BIA Aimovig 2019 [2]	Buse 2012 [7]
Populacja dorosłych chorych w Polsce	3 646 329	3 199 933	3 143 387	282 905	296 352
% zdiagnozowanych		37% Domitrz 2019 [23]		60,0%* BIA Aimovig 2019 [11]	
Liczba zdiagnozowanych chorych	1 349 142	1 183 975	1 163 063	169 743	177 811

* Wykrywalność CM w roku 2023 (zgodnie z założeniem przyjętym w analizie podst. – maksymalny odsetek z danych DRG 2016 dla horyzontu czasowego analizy)

Wśród osób ze zdiagnozowaną migreną, część z nich cierpi na CM. W publikacji Domitrz 2020 [2] oszacowano, że 23% osób ze zdiagnozowaną migreną ma CM. Łącząc ten odsetek z danymi dotyczącymi liczby zdiagnozowanych chorych otrzymano, że około 250 tys. osób w Polsce ma zdiagnozowaną migrenę przewlekłą (Tabela 63).

Tabela 63.
Liczba zdiagnozowanych chorych z CM – oszacowanie na podst. chorobowości migreny ogółem w zależności od wyjściowego źródła danych

Paramter	Woldeamanuel 2017 [44]	Lipton 2007 [45]	Stępień 2003 [46]	Źródło danych
Liczba zdiagnozowanych chorych na migrenę	1 349 142	1 183 975	1 163 063	Tabela 62
% CM wśród chorych ze zdiagnozowaną migreną		23%		Domitrz 2020 [2]
Liczba zdiagnozowanych chorych na CM	310 303	272 314	267 502	-

A.2.4. Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie

Leczenie profilaktyczne nie jest stosowane przez wszystkich zdiagnozowanych chorych na migrenę przewlekłą. Zgodnie z wynikami polskiego badania Domitrz 2019 [23] spośród 37% ankietowanych, u których migrena została stwierdzona przez lekarza w przeszłości, 81% poddało się w ostatnich 12 miesiącach leczeniu związanemu z rozpoznaniem (np. przyjmowało leki lub przeszło zabiegi). Jednocześnie aż 96% osób z migrenowymi bólami głowy deklaroowało stosowanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy leków przeciwbólowych w związku z dolegliwościami, zaś jedynie 25% osób z migrenowymi bólami głowy stosowało profilaktyczne leki zapobiegające migrenie. Należy jednak mieć na uwadze, że aż 25% ankietowanych deklaroowało, że doświadczyło migren w okresie ostatnich 12 miesięcy, co pozwala przypuszczać, że populacja chorych na migrenę w badaniu może być przeszacowana, zaś odsetek podejmujących leczenie profilaktyczne – zaniżony. Ponadto w publikacji Domitrz 2019 nie analizowano podejmowania leczenia w populacji polskich pacjentów z CM. W związku z tym publikacja ta nie została uwzględniona w oszacowaniach.

Informacje dotyczące odsetka chorych ze zdiagnozowaną CM, którzy rozpoczynają leczenie odnaleziono w dwóch publikacjach: BIA Aimovig 2019 [11], gdzie prezentowano dane z raportu *Decision Resources Group* z 2016 (DRG 2016), oraz badaniu Sanderson 2013 [42].

W pierwszym z wymienionych źródeł danych przedstawiono prognozy dotyczące odsetka pacjentów z CM podejmujących leczenie profilaktyczne na podstawie europejskich danych analizowanych w ramach raportu DRG 2016. Zgodnie z prezentowanymi oszacowaniami na lata 2021–2025 odsetek ten fluktuował będzie między 36,4% w 2022 roku a 38,5% w 2021 roku [11].

Tabela 64.
Odsetek chorych ze zdiagnozowaną CM podejmujących leczenie profilaktyczne na podst. raportu DRG 2016 [11]

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Odsetek zdiagnozowanych chorych z CM podejmujących leczenie	38,5%	36,4%	36,8%	37,2%	37,5%

Publikacja Sanderson 2013 [42] przedstawia dane z międzynarodowego badania BMS-II obejmującego USA, Kanadę, Francję, UK, Niemcy i Australię. Badanie to miało na celu określenie zużycia zasobów wśród pacjentów z migreną przewlekłą (CM) i epizodyczną (EM) z uwzględnieniem różnic między analizowanymi krajami. Badanie przeprowadzono w formie internetowego kwestionariusza i obejmowało dorosłych, którzy deklarowali występowanie co najmniej jednego bólu głowy niezwiązanego z przeziębieniem, grypą, urazem głowy itp. w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie. Finalnie do badania zakwalifikowano 1183 respondentów, których podzielono na dwie grupy: CM i EM na podstawie częstotliwości występowania bólu głowy (CM w przypadku ≥ 15 dni z bólem głowy na miesiąc). Raportowany w publikacji odsetek chorych na CM, którzy stosowali leczenie profilaktyczne wahał się od 50% do 76% i zależał od kraju (Tabela 65).

Tabela 65.
Odsetek chorych ze zdiagnozowaną CM podejmujących leczenie profilaktyczne na podst. badania Sanderson 2013 [42]

Parametr	USA	Kanada	Francja	UK	Niemcy	Australia	Razem	
Liczba terapii wypróbowanych w profilaktyce migreny	0	84	25	20	13	29	12	183
	1	29	8	11	8	15	12	83
	2	25	2	5	12	11	12	67
	3	14	2	6	3	9	2	36
	>3	53	13	15	14	17	12	124
Odsetek chorych podejmujących leczenie profilaktyczne	59,0%	50,0%	64,9%	74,0%	64,2%	76,0%	62,9%	

Jako że obydwa odnalezione źródła danych dotyczących podejmowania leczenia przez chorych z CM bazują za danych zagranicznych mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji chorych w Polsce. Jednocześnie dane prezentowane w raporcie DRG 2016 zostały przytoczone przez prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka w oszacowaniu populacji przeprowadzonym na potrzeby AWA Aimovig 2020 [24], najprawdopodobniej więc są bliższe polskim realiom.

A.2.5. Odsetek pacjentów z niepowodzeniem 3 terapii profilaktycznych

W publikacji Domitrz 2020 [2] przedstawiono dane dotyczące stosowanych linii leczenia i ich skuteczności w polskiej populacji chorych na CM. Z danych przedstawionych w analizowanym badaniu wynika, że ogółem u pacjentów z CM podejmujących leczenie profilaktyczne stosuje się: leki przeciwpadaczkowe (39%), β -blokery (24%) oraz antagonistów kanału wapniowego (22%). Ponadto 54% pacjentów z CM nadużywa analgetyków OTC oraz 18% nadużywa tryptanów.

Lekarze ankietowani w ramach badania Domitrz 2020 podają, że I linia leczenia jest skuteczna u 64% pacjentów, zaś pacjenci, u których leczenie I linii jest nieskuteczne: podejmują leczenie II linii (28%) lub przerywają leczenie na tym etapie (9%). II linia leczenia profilaktycznego jest skuteczna u 58% pacjentów, 31% pacjentów rozpoczyna III linię leczenia, zaś pozostałych 11% przerywa leczenie. Spośród pacjentów rozpoczynających III linię leczenia jest ona skuteczna u 49% pacjentów, 32% kontynuuje terapię w ramach IV linii leczenia, zaś 19% przerywa leczenie na etapie III linii leczenia. 27 ankietowanych neurologów (53%) nie stosuje u swoich pacjentów IV linii leczenia profilaktycznego, 36 (70%) nie stosuje V linii leczenia. Powodem dyskontynuacji leczenia profilaktycznego u pacjentów z CM jest: brak skuteczności (34%), decyzja pacjenta (30%) lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych (19%).

Na podstawie powyższych danych wyznaczono odsetek chorych po niepowodzeniu III linii leczenia. Dane wykorzystane do obliczeń oraz ich wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (██████████).

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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