

## ANALIZA EKONOMICZNA



# TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (DYSPORT®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW ZE SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYN O ETIOLOGII NIEUDAROWEJ

Wersja 2.0



## **HTA Consulting**

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

Projekt zakończono: 8 listopada 2022

W dniu 23 marca 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OT.423.1.3.2023.2.BLu, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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:

### **Ipsen Poland Sp. z o.o.**

ul. Chmielna 73  
00-801 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE</b> .....	<b>10</b>
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	11
<b>2. METODYKA</b> .....	<b>13</b>
2.1. Technika analityczna .....	13
2.2. Struktura modelu .....	14
2.3. Populacja docelowa.....	15
2.4. Porównywane interwencje.....	16
2.5. Perspektywa analizy.....	16
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	17
2.7. Efekty zdrowotne .....	17
2.8. Koszty.....	17
2.9. [Redacted].....	[Redacted]
2.10. Dyskontowanie .....	18
2.11. Próg opłacalności .....	18
2.12. Analiza wrażliwości.....	19
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE</b> .....	<b>20</b>
3.1. Dane kliniczne .....	20
3.2. Zużycie zasobów .....	25
3.3. Użyteczności stanów zdrowia.....	31
3.4. Koszty.....	34
3.5. Podsumowanie danych wejściowych.....	38
<b>4. WYNIKI</b> .....	<b>40</b>
4.1. Wyniki ekonomiczne – efekty zdrowotne.....	40
4.2. Wyniki ekonomiczne – wydatki.....	40
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b> .....	<b>44</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	44
5.2. Wyniki.....	44
<b>6. WALIDACJA</b> .....	<b>49</b>
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	49
6.2. Walidacja konwergencji.....	49

6.3. Walidacja zewnętrzna.....	50
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....</b>	<b>52</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>54</b>
<b>9. DYSKUSJA.....</b>	<b>55</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>57</b>
<b>11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....</b>	<b>60</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....</b>	<b>62</b>
<b>ANEKS A. ....</b>	<b>65</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	65
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne.....	70

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia standardowa ( <i>Best Standard Care</i> )
<b>BTX-A</b>	Toksyna botulinowa typu A ( <i>Botulinum toxin type A</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CP</b>	Mózgowe porażenie dziecięce ( <i>Cerebral Palsy</i> )
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>ISPOR</b>	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
<b>MAS</b>	Skala do oceny napięcia mięśniowego ( <i>Modified Ashworth Scale</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>MSAC</b>	<i>Medical Service Advisory Committee</i>

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-Randomized Clinical Trial</i> )
<b>PBAC</b>	Australijski Komitet doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>[REDACTED]</b>	[REDACTED]
<b>RWD</b>	Badanie pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real-World Data</i> )
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Leków ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Dysport®, BTX-A) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. skutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, dziedzicznej paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia mózgu / rdzenia kręgowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego, względem najlepszej terapii standardowej (BSC, ang. *best standard care*).

## ■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną, w ramach których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatora oraz dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora. Komparatorem w niniejszej analizie jest najlepsza terapia standardowa, składająca się z rehabilitacji z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.

Populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią dorośli pacjenci z spastycznością ogniskową kończyn górnych i/lub dolnych o etiologii innej niż udar, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy w formie analizy kosztów-użyteczności. Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych uwzględniono krótki, roczny horyzont czasowy. Do przeprowadzenia obliczeń skonstruowano model obliczeniowy w programie Microsoft Excel, pozwalający na określenie kosztów oraz efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania porównywanych interwencji. Jako efekty zdrowotne uwzględniono: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzonej w skali MAS oraz uzyskane lata życia skorygowane jakością (QALY). Model obliczeniowy został skonstruowany w postaci drzewa decyzyjnego.

Na potrzeby obliczeń określono, na podstawie wyników analizy klinicznej oraz dodatkowych założeń, odsetek pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali MAS zgodnie z zapisami programu lekowego. Określono również średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Na podstawie dostępnych danych i założeń przyjęto wartości parametrów dotyczących zużycia zasobów (dawkowanie, częstość wizyt). Na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania przyjęto wartości dotyczące użyteczności stanów zdrowia. W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie koszty związane z terapią BTX-A oraz konserwatywnie nie uwzględniono kosztów terapii standardowej, które uznano jako koszty nieróżnicujące. Na koszty związane z terapią BTX-A składają się: koszt leku, podania i monitorowania terapii. Cenę Dysport® uzyskano od Zamawiającego. Koszt podania i monitorowania określono na podstawie obowiązującego katalogu NFZ. Analiza ekonomiczna w wariantcie podstawowym obejmuje perspektywę płatnika publicznego, który ze względu na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii i brak partycypacji pacjentów w kosztach uwzględnionych w analizie podstawowej, należy uznać za tożsamą z perspektywą wspólną

płatnika pacjentów. Biorąc pod uwagę dane z badań włączonych do analizy klinicznej w wariancie podstawowym założono konserwatywnie, że terapia Dysport nie spowoduje zmniejszenia wydatków w ramach BSC.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki uwzględniające koszt doustnych leków przeciwspastycznych stosowanych w ramach BSC z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów.

W ramach analizy przedstawiono wyniki w zakresie: odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, uzyskanych QALY, kosztów terapii, współczynników kosztów-użyteczności (CUR), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowej. Wyniki ekonomiczne dyskontowano 5,0% stopą dyskontową oraz wyniki kliniczne 3,5% stopą dyskontową. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 175 926 zł. Ocenę niepewności uzyskanych wyników podstawowych dokonano za pomocą jednokierunkowych analiz wrażliwości, w tym przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu kosztu terapii standardowej.

## Wyniki

[Redacted content]

## Wnioski końcowe

[Redacted content]





# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Dysport®, BTX-A) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. skutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, dziedzicznej paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia mózgu / rdzenia kręgowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego, względem najlepszej terapii standardowej (BSC, ang. *best standard care*).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### **POPULACJA**

Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. skutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

### **INTERWENCJA**

Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

### **KOMPARATORY**

Najlepsza terapia standardowa (BSC) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.

### **PUNKTY KOŃCOWE**

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynnik kosztów-użyteczności (CUR),
- inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodyka analizy ekonomicznej została określona, biorąc pod uwagę wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej [2].

Wyniki włączonych do analizy klinicznej badań randomizowanych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) wskazują, że po jednym podaniu BTX-A widoczne są istotne statystycznie różnice na korzyść BTX-A w porównaniu z placebo (PLC) dla niektórych z analizowanych punktów końcowych (zwiększenie maksymalnej odległości pomiędzy kolanami, zmniejszenia bólu w obydwu kończynach dolnych). W przypadku punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej (zmniejszenie spastyczności w skali MAS, pozytywna ocena odpowiedzi na leczenie) uzyskane wyniki nie wskazały istotnej statystycznie przewagi BTX-A względem PLC, zwraca natomiast uwagę uzyskana różnica ilościowa na korzyść interwencji ocenianej w okresie 4-12 tyg. od podania jednej dawki BTX-A:

- odsetek pacjentów ze zmniejszeniem spastyczności w skali MAS o  $\geq 1$  punkt (Gusev 2008):
  - 35% vs 29% po 4 tyg. na korzyść BTX-A+BSC względem PLC+BSC,
  - 45% vs 27% po 8 tyg. na korzyść BTX-A+BSC względem PLC+BSC,
  - 40% vs 25% po 12 tyg. na korzyść BTX-A+BSC względem PLC+BSC,
- odsetek poprawy w obrębie grup mięśniowych w skali MAS o  $\geq 1$  punkt (Jacobsen 2021):
  - 80% vs 50% po 6 tyg. na korzyść BTX-A+BSC względem PLC+BSC,
- pozytywna ocena odpowiedzi na leczenie (Hyman 2020):
  - wg badacza 51% vs 44% po 4 tyg. na korzyść BTX-A+BSC względem PLC+BSC,
  - wg pacjenta 41% vs 44% po 4 tyg. na korzyść BTX-A+BSC względem PLC+BSC.

Wyniki włączonych do analizy klinicznej badań typu nRCT (non-RCT) lub RWD (ang. *real world data*) wskazują, że podanie BTX-A przyczynia się do poprawy / spadku napięcia mięśniowego mierzonego w skali MAS (Finister 1997, De Niet 2015, Hecht 2008, Pauri 2000, Servelhere 2018). Co ważne, w niektórych badaniach różnica między średnią wartością MAS przed i po podaniu BTX-A była istotna statystycznie. Również dla innych ocenianych punktów końcowych zaobserwowano różnice, których ilościowa zmiana wskazywała na potencjalną korzyść wynikającą z podania BTX-A.

Zgodnie z proponowaną treścią poszerzonego programu lekowego B.57, oceną skuteczności BTX-A w populacji docelowej analizy będzie spadek napięcia mięśniowego o  $\geq 1$  punkt w zmodyfikowanej skali Ashworth–MAS po podaniu dwóch kolejnych dawek leku. Ograniczeniem badań włączonych do analizy klinicznej jest, że ocena skuteczności ogranicza się do efektu uzyskanego po jednym podaniu leku. Wydaje się natomiast, że kolejne podania BTX-A spowodują co najmniej utrzymanie uzyskanego po pierwszej dawce efektu terapeutycznego. Dane z polskiej praktyki klinicznej uzyskane w populacji pacjentów ze spastycznością o etiologii udarowej wskazują, że kolejne podania Dysport® przyczyniają

się do poprawy stanu zdrowia mierzonego za pomocą skali MAS [3]. Autorzy polskich rekomendacji dotyczących leczenia toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z 2016 roku wskazują, że choć większość dostępnych badań klinicznych dotyczy spastyczności po udarze mózgu, to w innych etiologicznie przypadkach spastyczności niezwiązanej z udarem mózgu (np. urazy, SM) zastosowanie toksyny botulinowej może być równie skuteczne [4].

Biorąc powyższe pod uwagę można wnioskować, że dodanie BTX-A do BSC przyczyni się do uzyskania korzystniejszych dla pacjenta efektów terapeutycznych, które będą mierzalne kryterium wymienionym w poszerzonym programie lekowym B.57. Z tego powodu, zdecydowano się na przeprowadzenie niniejszej analizy w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Analiza kosztów-użyteczności pozwala na skumulowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii w jeden wskaźnik – lata życia skorygowaną jakością – którego oszacowanie pozwala na wnioskowanie o opłacalności porównywalnych interwencji.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w rocznym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na długość i jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Zestawienie wyników kosztowych oraz efektów klinicznych w postaci QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie oznaczenie  $L$  w indeksie parametrów  $\text{koszt}$  i  $QALY$  odnosi się do ocenianego leku, a oznaczenie  $K$  – do jego komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W sytuacji, gdy podstawą dla oceny efektywności kosztowej w porównaniu z terapią standardową jest zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych wyrażonych w kategorii prawdopodobieństwa osiągnięcia poprawy stanu zdrowia, opłacalność rozważanej terapii nie może być określona jednoznacznie (brak progu opłacalności dla efektów zdrowotnych innych niż QALY). Wnioskowanie o opłacalności na tej podstawie ogranicza się zatem do interpretacji jakościowej uzyskanych w obliczeniach wartości (kosztów za dodatkowy efekt kliniczny).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz.2.11).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości interwencji ocenianej względem technologii opcjonalnej. W związku z tym, zgodnie z art. 13 rozporządzenia Ministra Zdrowia [5], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

## 2.2. Struktura modelu

Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o skonstruowany model drzewa decyzyjnego z maksymalnie dwuletnim horyzontem czasowym, który opracowano w programie MS Excel. W modelu istnieją dwie możliwe opcje leczenia: terapia BTX-A (Dysport®) dodana do BSC lub BSC. Skuteczność leczenia została scharakteryzowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na otrzymane leczenie, a uzyskana odpowiedź utrzymuje się do końca analizowanego horyzontu czasowego. W związku z tym, po rozpoczęciu leczenia w przypadku obu opcji terapeutycznych chorzy mogą znaleźć się w jednym z dwóch stanów zdrowia: *Odpowiedź na leczenie* lub *Brak odpowiedzi na leczenie*. W modelu uwzględniono także średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (który może być różny

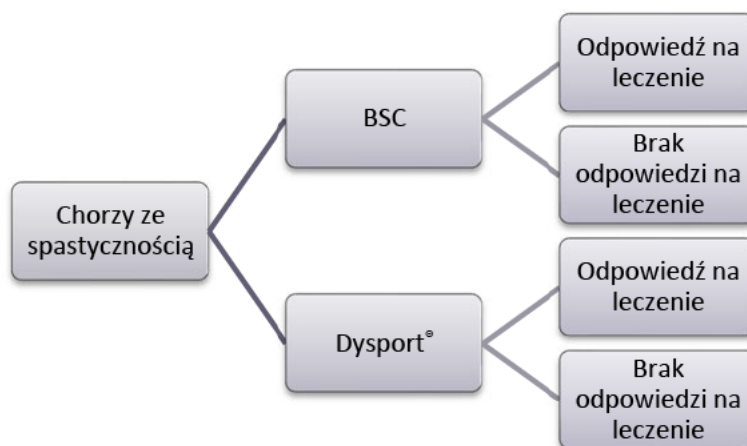
między ramionami modelu). Pacjentom, którzy uzyskają odpowiedź na leczenie przypisana jest wyższa użyteczność stanu zdrowia niż pacjentom, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie. Na podstawie danych o skuteczności oraz czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie obliczana jest dla obu ramion liczba QALY w wybranym horyzoncie czasowym.

W modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci przypisani do terapii BTX-A otrzymają dwie dawki preparatu Dysport, po których weryfikowana jest odpowiedź na leczenie. Pacjenci, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie kontynuują terapię, a pozostali przerywają leczenie BTX-A i dalsze leczenie kontynuują za pomocą BSC. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w ciągu jednego roku dopuszcza się maksymalnie 3 podania Dysport®. Pacjenci przypisani do terapii BSC kontynuują ją przez cały horyzont czasowy analizy, bez względu na uzyskany efekt terapeutyczny.

Ze względu na krótki horyzont czasowy oraz brak zidentyfikowania danych pozwalających na ocenę ryzyka zgonu (w tym jego zróżnicowania pomiędzy interwencjami), w modelu nie uwzględniono utraty pacjentów z powodu zgonów.

Na poniższym schemacie przedstawiono strukturę drzewa decyzyjnego wykorzystanego w niniejszej analizie.

Rysunek 1.  
Struktura drzewa decyzyjnego



## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z potwierdzoną spastycznością kończyny górnej i/lub dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej oraz ze wskazaniem:

- stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35,
- porażenia mózgowego – ICD-10: G80,
- dziedzicznej paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83,
- lub urazowego uszkodzenia mózgu / rdzenia kręgowego – ICD-10: T90, T91.

Kryteria kwalifikacji do populacji docelowej analizy są zgodne z proponowanymi kryteriami włączenia do poszerzonego programu lekowego B.57 (w zakresie, w którym poszerzają obowiązujący program).

## 2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność preparatu Dysport® stosowanego jako uzupełnienie terapii standardowej w postaci rehabilitacji i leków działających ogólnoustrojowo oceniono w porównaniu z terapią standardową w populacji docelowej (rehabilitacja, doustne preparaty o działaniu ogólnoustrojowym).

## 2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [5], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz w ramach analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Wyniki badań przedstawionych w ramach analizy klinicznej nie pozwalają na stwierdzenie czy dodanie Dysport do terapii standardowej przyczyni się do zmniejszenia częstości stosowania terapii standardowej w długim okresie (niższe dawki leków, zaprzestanie fizjoterapii). W przypadku gdy zastosowanie Dysport nie obniży kosztu BSC, nie ma potrzeby jego uwzględniania w obliczeniach analizy (gdyż będzie to koszt nieróżnicujący) i tym samym biorąc pod uwagę zakładany sposób finansowania Dysport (program lekowy) wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame.

Dane zebrane w ramach odnalezionej analizy ekonomicznej Danchenko 2022 [6] wskazują, że uzyskanie odpowiedzi na leczenie<sup>1</sup> spowoduje zmniejszenie częstości stosowania leków przeciwspastycznych oraz nie wpłynie na zużycie innych zasobów, w tym częstości stosowanej rehabilitacji. Tym samym w ramach obliczeń zasadne jest uwzględnienie, oprócz kosztów programu lekowego, również kosztu BSC. W przypadku uwzględnienia kosztu BSC ograniczonego do kosztu leków przeciwspastycznych dochodzi do współpłacenia pacjenta za te leki (tizanidyna refundowana z odpłatnością 30% w przebiegu stwardnienia rozsianego) lub ich koszt jest ponoszony w całości przez pacjenta. Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za te leki, wyniki z obu perspektyw będą zbliżone. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome.

---

<sup>1</sup> przy czym odpowiedź na leczenie w tejże analizie była zdefiniowane jako redukcja spastyczności mierzona w skali GAS (*Goal Attainment Scale*)



Wyniki z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w ramach analizy wrażliwości, przy uwzględnieniu kosztu BSC (leki przeciwpastyczne).

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających na modelowanie efektów klinicznych w długim okresie, uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego będzie wiązać się ze wzrostem niepewności w zakresie końcowych wyników analizy. Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne [2], roczny horyzont czasowy jest wystarczający do określenia opłacalności ocenianej interwencji, jednocześnie pomijając, na ile to możliwe, element niepewności wynikający z ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych na dłuższy horyzont czasowy. Wybrana długość horyzontu czasowego w niniejszej analizie jest zgodna z długością horyzontu czasowego innych odnalezionych analiz ekonomicznych (rozdz.A.2).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu dłuższego, 2-letniego horyzontu czasowego. Pozwala to na zbadanie, mając na uwadze ograniczenia związane z wydłużeniem horyzontu czasowego analizy, czy w dłuższej perspektywie zwiększa / zmniejsza się prawdopodobieństwo opłacalności terapii BTX-A + BSC.

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz na podstawie dodatkowych założeń, których przyjęcie jest niezbędne ze względu na fakt, że dane z analizy klinicznej nie dostarczają pełnych danych dot. efektywności BTX-A wg definicji z programu lekowego.

W analizie kosztów-użyteczności miarą efektu klinicznego uwzględnioną w obliczeniach były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dane do wyznaczenia QALY uzyskano z systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych (rozdz. A.1.1 oraz A.2) oraz systematycznego przeglądu badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (rozdz. 3.3 oraz A.1.2).

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty toksyny botulinowej typu A (Dysport®),
- koszty podania leku,
- koszty monitorowania oraz

- uzupełniająco w ramach analizy wrażliwości koszty doustnych leków przeciwpastycznych stosowanych w ramach najlepszej terapii standardowej (BSC).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.4. W rozdziale 3.2 zebrano dane dotyczące dawkowania leków, które wpływają na koszty porównywanych interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 2.10. Dyskontowanie

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej horyzont czasowy nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

W jednym z wariantów analizy wrażliwości (scenariusz 1), horyzont czasowy przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dodatkowe dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów przyjmując, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

## 2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność

Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progno opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy, wg obwieszczenia Prezesa GUS opublikowanego w dniu 28.10.2022 r. (i od tego dnia obowiązuje nowa wartość progno opłacalności), wynosi 175 926 zł [7].

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzont czasowy analizy,
- skuteczność BTX-A (odsetek pacjentów z odpowiedzią, czas do uzyskania odpowiedzi),
- skuteczność BSC (odsetek pacjentów z odpowiedzią),
- dawkowanie BTX-A (średnia dawka na podanie, średnia liczba podań w roku),
- użyteczności stanów zdrowia,
- koszt BSC.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

W analizie ekonomicznej nie przeprowadzono obliczeń w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [8], w uzasadnionych przypadkach istnieje możliwość pominięcia probabilistycznej analizy wrażliwości w ramach przygotowanej analizy. Jak zostanie przedstawione w kolejnych rozdziałach, istnieje niepewność co do przyjęcia podstawowych wartości kluczowych parametrów analizy, w szczególności dotyczących skuteczności klinicznej. Z tego powodu uznano, że przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości jest wystarczające do oceny niepewności wyników analizy. Ewentualne losowanie w ramach analizy probabilistycznej wartości parametrów, dla których należałoby przypisać bardzo szeroki potencjalny zakres zmienności, którego „środkiem” byłaby niepewna wartość podstawowa, nie wniosłoby istotnej wartości dodanej do analizy ekonomicznej.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Dane kliniczne

W analizie uwzględniono następujące dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie,
- czas od rozpoczęcia leczenia, po którym uzyskuje się odpowiedź na leczenie.

Biorąc pod uwagę kryteria kontynuacji leczenia w aktualnym i proponowanym poszerzonym programie lekowym B.57, w analizie ekonomicznej odpowiedź na leczenie rozumiana jest jako uzyskanie spadku napięcia mięśniowego o  $\geq 1$  punkt w zmodyfikowanej skali Ashworth–MAS względem wartości wyjściowych (po podaniu dwóch kolejnych dawek BTX-A). Odsetek pacjentów z odpowiedzią określono na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej [2] oraz na podstawie dodatkowych założeń, których przyjęcie jest niezbędne ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych nie odnaleziono danych dla tak zdefiniowanego punktu końcowego.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach metaanalizy badań RCT dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych. Ponadto w ramach analizy klinicznej, na podstawie badań RCT, nRCT i RWD nie stwierdzono, aby podanie BTX-A wiązało się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, które wymagałyby ponoszenia kosztów ich leczenia lub mogły przyczynić się do pogorszenia się jakości życia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych związanych z terapią BTX-A należały: łagodny ból mięśni i dyskomfort po iniekcji, hipertonia, astenia, osłabienie mięśni. Większość odnotowywanych zdarzeń miała charakter łagodny i umiarkowany i ulegały one poprawie w ciągu kilku dni.

Biorąc powyższe pod uwagę, w analizie ekonomicznej zrezygnowano z uwzględnienia w modelowaniu występowania zdarzeń niepożądanych dla porównywanych interwencji.

#### 3.1.1. Odpowiedź na leczenie

W poniższych tabelach zestawiono wyniki badań klinicznych [9–14], które pozwalają na określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie spastyczności / zmniejszenie napięcia mięśniowego w skali MAS o  $\geq 1$  punkt.

**Tabela 2.**  
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o  $\geq 1$  punkt – dane z badań RCT

Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	Okres obserwacji [tyg.]	BTX-A+BSC n/N (%)	PLC+BSC n/N (%)
Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	19/55 (35)	15/51 (29)
				8	25/55 (45)	14/51 (27)
				12	22/55 (40)	13/51 (25)
Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	b.d. (80) <sup>a</sup>	b.d. (50) <sup>a</sup>

a) odsetki dotyczą poprawy w obrębie grup mięśniowych, a nie pacjentów  
MS – stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*), CP – mózgowo porażenie dziecięce (ang. *cerebral palsy*)

**Tabela 3.**  
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o  $\geq 1$  punkt – dane z badania nRCT

Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	Okres obserwacji [tyg.]	BTX-A n/N (%)
Finsterer 1997	MS	Górna, dolna	320-400	2,4–8,1	3/5 (60)

**Tabela 4.**  
Poprawa napięcia mięśniowego w skali MAS o  $\geq 1$  punkt – dane z badań RWD

Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	Okres obserwacji [tyg.]	BTX-A+BSC n/N (%)
Hecht 2008	HSP	Dolna	1000-1500	b.d.	5/5 (100)
Pauri 2000	MS	Dolna	180-440	2 / 4	6/6 (100) <sup>a</sup>
				2 / 4	6/6 (100) <sup>b</sup>
Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne dawki	5,7	12/27 (44)

a) wyniki wyłącznie po 1. podaniu BTX-A  
b) wyniki uwzględniające >1 podanie BTX-A (1 pacjent 3 podania, 2 pacjentów 2 podania)  
HSP – dziedziczna paraplegia spastyczna (ang. *hereditary spastic paraplegia*)

## BTX-A + BSC

Jak wynika z powyższych danych, skuteczność terapii BTX-A dodanej do BSC po jednokrotnym podaniu leku mieści się w zakresie od 35% (badanie RCT Gusev 2008 po 4 tyg. od podania leku) do 100% (badania RWD po 2-4 tyg. od podania leku). Ze względu na znaczną rozbieżność co do uzyskanych z badań klinicznych wyników, w dalszym etapie prac zdecydowano się na wykorzystanie danych z badania RCT Gusev 2008. Za takim podejściem przemawia fakt, że dane z tego badania pozwalają na określenie skuteczności dla obu analizowanych interwencji po jednym podaniu. Ponadto ich wykorzystanie będzie, z punktu widzenia wyników analizy, podejściem konserwatywnym, gdyż badanie to wskazuje na najniższą skuteczność pojedynczej dawki Dysport® spośród wszystkich wymienionych powyżej badań. Także różnica między skutecznością porównywanych interwencji jest niższa niż w badaniu Jacobson 2021, co potwierdza, że wykorzystanie w analizie wyników badania Gusev 2008 ma konserwatywny charakter. W dalszych obliczeniach przyjęto odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 12 tyg. obserwacji (możliwe najdłuższy okres obserwacji), który dla

BTX+BCS wynosi 40%. Warto zauważyć, że pomija się tym samym, że część pacjentów miała przez pewien okres czasu odpowiedź na leczenie (45% w 8 tyg. vs 40% w 12 tyg.).

Należy pamiętać, że dane z badań klinicznych dla BTX-A włączonych do analizy klinicznej [2], za wyjątkiem danych z badania Pauri 2000, dotyczą efektu uzyskanego po jednym podaniu BTX-A, podczas gdy program lekowy wymaga oceny skuteczności leczenia po dwóch podaniach. Wydaje się zatem, że uwzględnienie skuteczności wyłącznie po jednym podaniu leku będzie prowadzić do zaniżenia skuteczności ocenianej interwencji względem oczekiwanej realnej skuteczności w programie lekowym. Jak wskazano już wcześniej w rozdz. 1.2, istnieją opublikowane dane z polskiej praktyki klinicznej w populacji pacjentów ze spastycznością o etiologii udarowej wskazujące, że kolejne podania Dysport® przyczyniają się do poprawy stanu zdrowia mierzonego za pomocą skali MAS.

Z tego względu zdecydowano się na przyjęcie dodatkowych założeń dotyczących skuteczności BTX-A po drugim podaniu leku:

- odpowiedź na leczenie u chorych, którzy uzyskali ją po pierwszym podaniu nadal się utrzyma – za przyjęciem takiego założenia przemawiają wyniki badania Pauri 2000,
- skuteczność drugiej dawki Dysport® u chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi po pierwszym podaniu, będzie równa połowie skuteczności jak w badaniu Gusev 2008, tj. odpowiedź na leczenie uzyska dodatkowych 20% spośród tych, którzy nie uzyskali jej po pierwszym podaniu.

Powyższe założenia przekładają się na łączną skuteczność ocenianej interwencji równą 52% (40% z *odpowiedzią na leczenie po pierwszym podaniu* + 20% z 60% z *odpowiedzią na leczenie po drugim podaniu*). Warto zauważyć, że odsetek ten jest niższy niż wynika z danych z pozostałych badań (z wyjątkiem badania Servelhere 2018), gdzie analizowano skuteczność po jednokrotnym podaniu leku.

Biorąc powyższe aspekty pod uwagę przy uwzględnieniu, że skuteczność terapii jest jednym z decydujących o wynikach analizy czynnikiem, uznano za konieczne przeprowadzenie dodatkowych obliczeń przy uwzględnieniu alternatywnych wartości w zakresie skuteczności BTX-A + BSC.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu następujących danych / założeń:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po dwóch podaniach przyjęto na poziomie skuteczności po jednym podaniu jak w badaniu Gusev 2008 (40%), pomijając przyjęte założenie o dodatkowej części pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie po drugim podaniu (scenariusz 2a),
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po jednym podaniu przyjęto na poziomie skuteczności jak w badaniu Finsterer 1997 (60%) oraz uwzględniono założenie (jak w analizie podstawowej), że po drugim podaniu odpowiedź na leczenie uzyska kolejna część pacjentów. Przekłada się to na odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie równy 72% (scenariusz 2b).

## BSC

Jak wskazują wyniki badania Gusev 2008, dla terapii BSC odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4-12 tyg. od włączenia do badania utrzymuje się na zbliżonym poziomie, z niewielką tendencją malejącą (nie można jednak stwierdzić, czy jest ona istotna statystycznie). W obliczeniach przyjęto, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie będzie równy odsetkowi uzyskanemu w 12. tyg. obserwacji, który jest najdłuższym dostępnym w badaniu klinicznym i wynosi 25%. W przypadku terapii BSC nie uwzględniono dodatkowego założenia, że w dłuższym okresie uda się uzyskać odpowiedź na leczenie u większej liczby pacjentów.

Biorąc pod uwagę fakt, że skuteczność terapii jest jednym z decydujących o końcowych wynikach czynnikiem, uznano za konieczne przeprowadzenie dodatkowych obliczeń przy uwzględnieniu alternatywnych wartości w zakresie skuteczności BSC (scenariusz 3).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie na poziomie 29%, który jest najwyższym zaobserwowanym w badaniu Gusev 2008 (scenariusz 3a). W kolejnym scenariuszu przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu arbitralnego założenia, że w populacji docelowej terapia BSC nie pozwoli na uzyskanie efektu zdrowotnego, tym samym przyjmując zerową skuteczność komparatora (scenariusz 3b).

## PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie dane kliniczne dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie.

**Tabela 5.**  
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o  $\geq 1$  punkt – dane w analizie

Scenariusz	BTX-A + BSC	BSC	Różnica
Podstawowy	52%	25%	27%
2a	40%	25%	15%
2b	72%	25%	47%
3a	52%	29%	23%
3b	52%	0%	52%

### 3.1.2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Zgodnie ze strukturą przygotowanego modelu, uzyskanie odpowiedzi na leczenie wiąże się ze zmianą użyteczności stanu zdrowia. Jak zostanie przedstawione w rozdz. 3.3, odpowiedź na leczenie powoduje wzrost użyteczności stanu zdrowia. Tym samym, im krótszy / dłuższy jest czas do

uzyskania odpowiedzi na leczenie, tym wcześniej / później będzie mieć miejsce poprawa jakości życia, co z kolei przełoży się na uzyskaną liczbę QALY w horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu (rozdz. 2.2), uzyskana odpowiedź utrzymuje się do końca analizowanego horyzontu czasowego.

### **BTX-A + BSC**

Zgodnie z wynikami badań klinicznych przedstawionych w poprzednim rozdziale (3.1.1), w przypadku terapii BTX-A odpowiedź na leczenie można uzyskać już po 2-4 tygodniach od podania leku, przy czym biorąc pod uwagę całość danych oraz przyjęte założenia, u części pacjentów odpowiedź na leczenie może wystąpić po dłuższym czasie lub po podaniu drugiej dawki BTX-A.

Ze względu na brak danych pozwalających na obliczenie dokładnego średniego czasu do uzyskania odpowiedzi dla terapii BTX-A przyjęto następujące założenia:

- pacjenci, którzy odpowiedzą po pierwszej dawce leku uzyskują odpowiedź po 4 tygodniach od podania leku,
- pacjenci, którzy odpowiedzą na leczenie dopiero po drugiej dawce leku, uzyskują odpowiedź na leczenie również po 4 tyg. od podania drugiej dawki leku,
- czas do podania drugiej dawki BTX-A dla pacjentów, którzy nie odpowiedzą po pierwszej dawce wynosi 16 tygodni (jest to minimalny możliwy czas zgodnie z zapisami obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego).

Biorąc pod uwagę powyższe założenia oraz te przyjęte w analizie podstawowej w zakresie efektywności leku (rozdz. 3.1.1), 2/3 pacjentów leczonych BTX-A uzyska odpowiedź na leczenie po 4 tyg. od włączenia do programu lekowego oraz 1/3 pacjentów uzyska odpowiedź na leczenie po 20 tyg. od włączenia pierwszej dawki leku, co przekłada się na średni czas do uzyskania odpowiedzi równy 9 tygodni. Ze względu na arbitralny charakter przyjętego założenia, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu, że średni czas do uzyskania odpowiedzi będzie o 4 tygodnie krótszy (założenie faworyzujące BTX-A) lub o 4 tygodnie dłuższy (założenie opóźniające efektu zdrowotnego terapii BTX-A) i wyniesie odpowiednio 5 tygodni oraz 13 tygodni.

### **BCS**

Zgodnie z przyjętą metodyką oraz wynikami badań klinicznych (rozdz. 3.1.1) przyjęto, że średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosi 4 tygodnie.



## 3.2. Zużycie zasobów

### 3.2.1. Dysport®

#### 3.2.1.1. LICZBA PODAŃ I WIZYT MONITORUJĄCYCH

Zgodnie z zapisami PL B.57 Dysport® podaje się wielopunktowo, w zakresach dawek zgodnych z ChPL lub z opublikowanymi rekomendacjami grupy ekspertów PTN oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego (wybór mięśni i dawek w zależności od aktualnego stanu klinicznego i funkcjonalnego ocenionego przez lekarza), a częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta – maksymalnie 3 podania preparatu na każdą leczoną kończynę w każdym roku, nie częściej niż co 12 tygodni. Zalecane jest podawanie BTX-A pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii (USG). Odpowiedź na leczenie jest weryfikowana podczas wizyt kontrolnych. Dwie pierwsze wizyty monitorujące powinny zostać wykonane 4-8 tygodni po podaniu pierwszej i drugiej dawki leku, a kolejne zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego terapię.

Zapisy PL nie precyzują więc ściśle sposobu podania BTX-A (podanie pod kontrolą EMG, stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub USG jest zalecane, ale nie wymagane) oraz liczby wizyt monitorujących (poza wymaganymi dwiema pierwszymi wizytami). Ponadto zgodnie z zapisami PL odpowiedź na leczenie, decydująca o dalszym leczeniu lub jego zakończeniu, jest sprawdzana po dwóch kolejnych sesjach podania leku.

W związku z powyższym, w obliczeniach analizy przyjęto następujące założenia:

- podanie leku:
  - w ciągu jednej sesji Dysport® jest podawany do wszystkich mięśni wymagających podania leku,
  - każdy pacjent otrzymuje 2 podania leku (2 sesje podania leku),
  - pacjenci z odpowiedzią na leczenie po dwóch sesjach / podaniach otrzymają третią dawkę (zgodnie z zapisami PL w ciągu roku pacjenci otrzymają maksymalnie 3 podania),
- monitorowanie leczenia:
  - zgodnie z wymaganiami PL odbędą się dwie wizyty monitorujące, a dalsze monitorowanie będzie odbywać się podczas wizyt związanych z podaniem leku.

W analizie wrażliwości (scenariusz 6) przetestowano, jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało przyjęcie założenia o mniejszej maksymalnej liczbie podań, równej 2,5 w ciągu roku. Założenie to odpowiada sytuacji, w której część pacjentów z odpowiedzią na leczenie nie będzie wymagać podania trzeciej dawki Dysport® w ciągu roku, np. ze względu na utrzymujący się efekt terapeutyczny.

### 3.2.1.2. DAWKOWANIE

W celu wyznaczenia dawki na pojedynczą sesję / podanie Dysport® przeanalizowano dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, dane z realizacji programu lekowego B.57 dotyczącego leczenia spastyczności kończyn o etiologii udarowej (Statystyki NFZ [15]) oraz zapisy ChPL Dysport.

#### BADANIA KLINICZNE [11–14, 16, 17]

W ramach prac przeanalizowano dane z badania nRCT (Finsterer 1997) oraz badań RWD włączonych do analizy klinicznej. Nie analizowano danych w zakresie dawkowania z badań RCT i badania nRCT De Niet 2015, gdyż dawki w nich zostały zdefiniowane w ramach protokołu i nie wynikają z realnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli zestawiono dane z badań klinicznych w zakresie dawkowania.

**Tabela 6.**  
Dawkowanie raportowane w badaniach klinicznych publikacjach prezentujących wyniki dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Liczba osób	Dawkowanie w badaniu [j.]
Finsterer 1997	5	zakres dawek: 320-400 obliczona średnia dawka na pacjenta: 352
Hecht 2008	5	zakres dawek: 1000-1500
Pauri 2000	6	zakres dawek: 180-440
Sconfienza 2008	6	dawka: 150 w mięsień biodrowo-lędźwiowy
Servelhere 2018	33	średnia dawka: 1110 ± 435,1 dla 22 pacjentów w jednym ośrodku średnia dawka: 345 ± 131,2 dla 11 pacjentów w drugim ośrodku obliczona średnia dawka z obu ośrodków: 855,1
Watanabe 1998	5	średnia dawka dla kończyny dolnej: 296 <sup>a</sup> średnia dawka dla kończyny górnej: 230 <sup>a</sup>

a) nie podano ilu pacjentów otrzymywało podania w daną kończynę, zakładając, że wszyscy to łączna dawka wyniosłaby 526 j.

Zdecydowano, że w dalszej części analizy uwzględnione zostaną dane z publikacji Servelhere 2018 (dawka 855,1 j.), ponieważ w przypadku pozostałych badań wielkość dawek ustalona była wcześniej lub dawki są niskie i dotyczą tylko pojedynczych grup mięśniowych.

#### DANE ZE STATYSTYK NFZ [15]

W związku z tym, że ChPL dla preparatu Dysport® nie różnicuje dawkowania BTX-A w spastyczności ogniskowej kończyn o różnych etiologiach, dawkę na podanie określono na podstawie dostępnych danych NFZ dotyczących realizacji programów lekowych dedykowanych spastyczności udarowej. Średnią dawkę oszacowano przy uwzględnieniu danych dotyczących liczby pacjentów w programie lekowym, kwoty refundacji oraz ceny jednostkowej preparatu Dysport®.

W poniższej tabeli przedstawiono cenę jednostkową preparatu Dysport® w 2021 roku, na podstawie której wyznaczono wielkość dawki na pacjenta w kolejnych miesiącach 2021 roku.

**Tabela 7.**  
Cena jednostkowa preparatu Dysport® w 2021 roku

Opakowanie	Cena jednostkowa
300 j.	1,31 zł
500 j.	1,33 zł

W poniższych tabelach zestawiono dane miesięczne dostępne w statystykach NFZ dla roku 2021, na podstawie których oszacowano średnią dawkę na pacjenta, osobno dla opakowania 300 j., jak i opakowania 500 j.

**Tabela 8.**  
Kwota refundacji i liczba pacjentów stosujących Dysport® 300j. w PL B.57 w kolejnych miesiącach 2021 roku

Miesiąc	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji / pacjenta	Dawka / pacjenta
sty.21	17 698,55 zł	22	804 zł	614
lut.21	22 201,35 zł	27	822 zł	627
mar.21	26 733,17 zł	33	810 zł	618
kwi.21	23 941,30 zł	23	1 041 zł	794
maj.21	21 784,11 zł	27	807 zł	616
cze.21	23 949,00 zł	25	958 zł	731
lip.21	40 281,50 zł	42	959 zł	732
sie.21	23 226,84 zł	22	1 056 zł	806
wrz.21	28 764,29 zł	38	757 zł	578
paź.21	24 074,00 zł	26	926 zł	706
lis.21	36 178,95 zł	37	978 zł	746
gru.21	16 831,66 zł	18	935 zł	713
<b>Średnia dawka</b>				686

**Tabela 9.**  
Kwota refundacji i liczba pacjentów stosujących Dysport® 500j. w PL B.57 w kolejnych miesiącach 2021 roku

Miesiąc	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji / pacjenta	Dawka / pacjenta
sty.21	113 489,69 zł	85	1 335 zł	1 006
lut.21	85 773,05 zł	61	1 406 zł	1 059
mar.21	94 905,42 zł	72	1 318 zł	993
kwi.21	86 557,07 zł	63	1 374 zł	1 035
maj.21	118 925,47 zł	91	1 307 zł	984

Miesiąc	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji / pacjenta	Dawka / pacjenta
cze.21	101 433,64 zł	75	1 352 zł	1 019
lip.21	108 797,25 zł	84	1 295 zł	976
sie.21	84 199,84 zł	63	1 337 zł	1 007
wrz.21	120 824,84 zł	97	1 246 zł	938
paź.21	101 984,39 zł	84	1 214 zł	915
lis.21	116 304,37 zł	93	1 251 zł	942
gru.21	88 245,62 zł	66	1 337 zł	1 007
<b>Średnia dawka</b>				985

U jednego pacjenta możliwe jest rozliczanie w ciągu roku zarówno fiolek 300 j., jak i 500 j. BTX-A. W związku z czym, do prawidłowego oszacowania średniej dawki konieczne jest rozróżnienie osób stosujących obie wielkości fiolek. Wykorzystując poniższe dane miesięczne wyznaczono liczbę pacjentów, u których zastosowano tylko preparat Dysport®, jako różnicę między liczbą osób leczonych w PL ogółem a sumą pacjentów stosujących Botox® i Xeomin®. Następnie, wykorzystując dane dotyczące liczby pacjentów stosujących opakowanie 300 j. lub 500 j. zestawione w powyższych tabelach, oszacowano liczbę osób stosujących obie wielkości opakowań lub przyjmujących tylko jedno z opakowań przy jednym podaniu. Poniżej w tabeli zestawiono uzyskane liczby pacjentów oraz oszacowane wielkości dawek na podanie w kolejnych miesiącach 2021 roku, które oszacowano przy wykorzystaniu średnich wielkości dawek wyznaczonych dla opakowania 300 j. i 500 j.

Tabela 10. Liczba pacjentów w PL B.57 stosujących poszczególne preparaty w kolejnych miesiącach 2021 roku oraz oszacowana średnia dawka preparatu Dysport® na podanie

Miesiąc	Liczba pacjentów w PL	Xeomin	Botox	Dysport	Dysport 300 j. i 500 j. przy jednym podaniu	Dysport 300 j.	Dysport 500 j.	Dawka Dysport / podanie
sty.21	243	3	142	98	9	13	76	1 008
lut.21	228	7	141	80	8	19	53	983
mar.21	232	5	140	87	18	15	54	1 075
kwi.21	236	10	149	77	9	14	54	1 011
maj.21	263	13	144	106	12	15	79	1 020
cze.21	280	5	183	92	8	17	67	989
lip.21	270	7	159	104	22	20	62	1 073
sie.21	219	9	138	72	13	9	50	1 072
wrz.21	326	18	194	114	21	17	76	1 067
paź.21	300	9	193	98	12	14	72	1 026
lis.21	301	13	178	110	20	17	73	1 064
gru.21	206	9	123	74	10	8	56	1 045

Miesiąc	Liczba pacjentów w PL	Xeomin	Botox	Dysport	Dysport 300 j. i 500 j. przy jednym podaniu	Dysport 300 j.	Dysport 500 j.	Dawka Dysport / podanie
<b>Średnia dawka</b>								1 037

Łącząc ze sobą powyższe dane oszacowano, że średnia dawka na podanie preparatu Dysport® wynosi 1 037 jednostek.

## CHPL

Zgodnie z zapisami ChPL maksymalna dawka Dysport na jedną sesję wynosi 1500 j. i jednocześnie odpowiada maksymalnej dawce z proponowanego projektu programu lekowego.

## PODSUMOWANIE

W analizie podstawowej zdecydowano się na przyjęcie łącznej dawki na podanie / na sesję obliczonej na podstawie danych ze Statystyk NFZ. Pomimo że jest to dawka stosowana w populacji chorych ze spastycznością o etiologii udarowej uznano, że będzie ona najbardziej odpowiadać docelowej dawce w populacji docelowej analizy w warunkach polskich. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu łącznej dawki obliczonej na podstawie danych z badania Servelhere 2018 oraz możliwej maksymalnej dawki, przy czym wydaje się, że jest to wariant raczej mało prawdopodobny w praktyce klinicznej.

Tabela 11.  
Wielkość dawki na podanie - podsumowanie

Wariant	Dawka / podanie [j.]
Analiza podstawowa	1 037
Analiza wrażliwości (5a)	855
Analiza wrażliwości (5b)	1 500

### 3.2.2. BSC

W podstawowych oszacowaniach nie uwzględniono kosztów BSC, na które składa się stosowanie doustnych leków przeciwpastycznych i/lub rehabilitacja. Konserwatywnie przyjęto, że jest to koszt nieróżnicujący, który nie wpłynie na finalne wyniki analizy. W związku z tym, że w przypadku tizanidyny refundowanej z odpłatnością 30% w przebiegu stwardnienia rozsianego występuje współpłacenie za leki, a w przypadku dwóch pozostałych leków przeciwpastycznych, które nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, pacjent w całości pokrywa koszty zakupu, zdecydowano o przetestowaniu wpływu kosztu BSC na wyniki, w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie uwzględniono najczęściej stosowane (wg odnalezionej opinii ekspertów klinicznych [18]) leki przeciwpastyczne: tyzanidyna, baklofen oraz tolperyzon. W analizie przyjęto, że przez chorych z populacji docelowej leki te przyjmowane są codziennie przez cały rok. Wg zapisów odpowiednich ChPL [19–21] dawkowanie tych leków nie jest jednoznacznie określone (podane są możliwe zakresy dawek). Z tego względu na potrzeby analizy zdecydowano na przyjęcie dawkowania wg zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) [22]. Szczegóły dotyczące dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**  
**Dawkowanie leków przeciwpastycznych**

Lek	Dawkowanie wg ChPL	Dawkowanie wg DDD
Baklofen	Zazwyczaj 30-75 mg/dobę, maksymalnie 100 mg/dobę	50 mg
Tyzanidyna	zazwyczaj 6-24 mg/dobę, maksymalnie 36 mg/dobę	12 mg
Tolperyzon	150-450 mg/dobę	200 mg

Do określenia kosztów konieczne jest wyznaczenie odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych w tym zakresie. Przeanalizowano zatem dane z odnalezionej brytyjskiej analizy ekonomicznej Danchenko 2022 [6], w której udziały leków stosowanych w ramach terapii BSC u chorych ze spastycznością kończyn górnych (o dowolnej etiologii) określono na podstawie opinii klinicystów. Co istotne, uzyskane na potrzeby odnalezionej analizy dane wskazały, że w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie odsetek pacjentów stosujących leki przeciwpastyczne jest o połowę mniejszy, jeżeli uzyskana odpowiedź wynika z dodania do terapii BSC toksyny botulinowej.

**Tabela 13.**  
**Leki przeciwpastyczne stosowane u chorych ze spastycznością kończyn górnych – Danchenko 2022**

Lek	Pacjent z odpowiedzią na leczenie	Pacjent bez odpowiedzi na leczenie
Baklofen	25 (5–50)	50 (5–100)
Gabapentyna	5 (0–30)	15 (2–60)
Tyzanidyna	5 (0–40)	15 (1–40)
Klonazepam	5 (0–10)	10 (5–10)
Dantrolen	2 (0–5)	15 (2–15)

Wartości w postaci median oraz zakresu

Jak wynika z powyższej tabeli, najczęściej stosowanym lekiem jest baklofen. Ponadto stosowane są leki, które nie należą do najczęściej stosowanych w warunkach polskich.

W niniejszej analizie, ze względu na brak innych danych, udziały stosowanych leków przeciwpastycznych z grupy BSC określono w sposób arbitralny, jednakże biorąc pod uwagę odnalezioną opinię polskich ekspertów (3 najczęściej stosowane leki) oraz informacje z analizy Danchenko 2022. Przyjęto, że w ramach terapii BSC 50% chorych stosuje baklofen oraz udziały

tyzanidyny i tolperyzonu wynoszą po 25%. Ponadto w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie w ramieniu BTX-A + BSC udziału każdego z leków spadają o połowę oraz połowa chorych nie stosuje leków przeciwspastycznych. W przypadku uzyskania odpowiedzi w ramieniu BSC przyjęto, że leki przeciwspastyczne są nadal stosowane z taką samą częstotliwością.

**Tabela 14.**  
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwspastyczne – dane w analizie

Lek	Dysport + BSC (brak odpowiedzi)	Dysport + BSC (odpowieź)	BSC
Baklofen	50,0%	25,0%	50,0%
Tyzanidyna	25,0%	12,5%	25,0%
Tolperyzon	25,0%	12,5%	25,0%

### 3.3. Użyteczności stanów zdrowia

Model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia, dla których niezbędne było określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- odpowiedź na leczenie,
- brak odpowiedzi na leczenie.

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia w niniejszej analizie przeprowadzono systematyczny przegląd użyteczności w bazie Medline (przez PubMed). Szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). Finalnie do analizy włączono 4 badania, opisane w 6 publikacjach.

#### MAKINO 2019 [23]

Publikacja Makino 2019 przedstawia wyniki badania oceniającego opłacalność długoterminowej terapii toksyną inkobotulinową typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z perspektywy płatnika australijskiego. W niniejszym badaniu jakość życia była zależna od odpowiedzi na leczenie. Wykorzystywane są tam użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z uwzględnieniem norm australijskich, z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z próbą kontrolną, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A w poudarowej spastyczności kończyny górnej. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane wartości użyteczności.

**Tabela 15.**  
Wartości użyteczności z publikacji Makino 2019

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Odpowiedź na leczenie	0,51
Brak odpowiedzi na leczenie	0,39

### **BERGER 2013, ZETTL 2014, FLACHENECKER 2013 [24–26]**

W publikacjach Berger 2013, Zettl 2014 oraz Flachenecker 2013 przedstawiono wyniki z badania MOVE 1. MObility ImproVement (MOVE 1) to przekrojowe badanie obciążenia chorobą, w którym wykorzystano 12-miesięczną dokumentację choroby oraz kwestionariusze zarówno wypełniane przez pacjentów, jak i lekarzy. Dane zbierano w przychodniach, gabinetach lekarskich i ośrodkach rehabilitacji w Niemczech. Do badania włączono pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozсіяnym o nasileniu od łagodnego do ciężkiego. Wartości użyteczności wyznaczono dla trzech stopni nasilenia choroby za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Wartość użyteczności jest zależna od nasilenia choroby. Dla pacjentów o łagodnym nasileniu choroby wartość użyteczności oszacowano na 0,6, a dla pacjentów z ciężką spastycznością 0,3. Poniżej przedstawiono oszacowane w badaniu wartości użyteczności.

**Tabela 16.**  
Wartości użyteczności oszacowane w badaniu MOVE-1

Nasilenie choroby	Liczba osób	EQ-5D
Łagodny	105	0,60
Umiarkowany	174	0,53
Ciężki	110	0,33

### **SVENSSON 2014 [27]**

Celem badania, którego wyniki przedstawiono w publikacji Svensson 2014, było oszacowanie wykorzystania zasobów, kosztów oraz jakości życia dla pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym z różnym stopniem nasilenia spastyczności w południowej Szwecji. Wartości użyteczności wyznaczono dla trzech stopni nasilenia choroby za pomocą kwestionariusza EQ-5D, który wypełniło 93 pacjentów zakwalifikowanych do badania. Poniżej przedstawiono wyznaczone w badaniu wartości użyteczności.

**Tabela 17.**  
Wartości użyteczności przedstawione w publikacji Svensson 2014

Nasilenie choroby	Liczba osób	EQ-5D
Łagodny	48	0,54
Umiarkowany	37	0,26
Ciężki	13	0,03

### **DOAN 2013 [28]**

Celem badania była ocena opłacalności leczenia spastyczności poudarowej kończyny górnej za pomocą standardowej opieki z dodatkowym stosowaniem toksyny onabotulinowej typu A w porównaniu z samą standardową opieką w Szkocji. Dane dotyczące efektywności i użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badań klinicznych. Wartości użyteczności wyznaczono w zależności



od stopnia nasilenia choroby za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Poniżej przedstawiono wykorzystane w badaniu wartości użyteczności.

**Tabela 18.**  
Wartości użyteczności przedstawione w publikacji Doan 2013

Nasilenie choroby	Srednia wartość
Bez objawów niepełnosprawności	0,669
Łagodny	0,598
Umiarkowany	0,543
Ciężki	0,451

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności dla wyróżnionych w modelu stanów zdrowia, które oszacowano na podstawie odnalezionych podczas przeszukania publikacji.

Jedynie w publikacji Makino 2019 przedstawione były wartości użyteczności dla stanów zdrowia zgodnymi z tymi uwzględnionymi w modelu. W pozostałych przypadkach wartości użyteczności przedstawione były dla stopni nasilenia spastyczności (bez objawów niepełnosprawności, łagodna, umiarkowana, ciężka). Wówczas użyteczności dla uwzględnionych w niniejszej analizie stanów zdrowia oszacowano jako średnią wartość użyteczności dla bezobjawowego i łagodnego nasilenia choroby dla stanu zdrowia „odpowiedź na leczenie”, oraz średnią dla nasilenia umiarkowanego i ciężkiego dla stanu „brak odpowiedzi na leczenie”. Oszacowane na podstawie odnalezionych publikacji wartości użyteczności zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
Wartości użyteczności dla wyróżnionych w modelu stanów zdrowia oszacowane na podstawie odnalezionych danych

Stan zdrowia	Makino 2019	Berger 2013, Zettl 2014, Flachenecker 2013	Doan 2013	Svensson 2014
Odpowiedź na leczenie	0,51	0,60	0,63	0,54
Brak odpowiedzi na leczenie	0,39	0,45	0,50	0,20
Różnica	0,12	0,15	0,13	0,34

## Podsumowanie

Ze względu na to, że użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu MOVE 1 dotyczą populacji chorych ze spastycznością nieudarową, których dotyczy niniejsza analiza stwierdzono, że są to dane najbardziej wiarygodne, dlatego zostały wykorzystane w analizie podstawowej. Biorąc jednak pod uwagę rozbieżności w stosunku co do użyteczności odnalezionych w systematycznym przeszukaniu oraz w stosunku do różnicy pomiędzy użytecznościami dla uwzględnionych stanów zdrowia,

sprawdzono w analizie wrażliwości, jaki wpływ na wyniki będzie miało wykorzystanie użyteczności z pozostałych odnalezionych publikacji.

### 3.4. Koszty

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, które obejmują następujące kategorie kosztowe:

- koszt toksyny botulinowej typu A (Dysport®),
- koszty podania leku i monitorowania wyników leczenia w programie lekowym.

W analizie klinicznej [2] nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami z grup BTX-A + BSC oraz PLC + BSC w odniesieniu do wdrażania i zaprzestawania terapii dodatkowych stosowanych w ramach BSC. W związku z tym koszty BSC należą do kategorii kosztów nieróżniących (wspólnych) – w rozważanych porównaniach w każdym z ramion pacjenci korzystają z terapii standardowej. Uwzględnienie kosztów podstawowego postępowania terapeutycznego u pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn nie wniosłoby dodatkowych informacji do analizy opłacalności, mogłoby natomiast ograniczyć wiarygodność wyznaczanych wyników przez wprowadzenie dodatkowego źródła niepewności.

Jednocześnie, aby przedstawić kontekst, w jakim odbywać ma się finansowanie preparatu Dysport®, w analizie wrażliwości przedstawiono uzupełniająco koszty doustnych leków przeciwspastycznych stosowanych w ramach BSC. Odstąpiono natomiast od oszacowania kosztów rehabilitacji, z uwagi na znaczne zróżnicowanie zakresu świadczeń i ich kosztów uniemożliwiające wiarygodne określenie wydatków z nią związanych.

#### 3.4.1. Koszt toksyny botulinowej typu A (Dysport®)

[Redacted content]

[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[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]

### 3.4.2. Koszty podania leków i monitorowania leczenia

Podanie BTX-A oraz monitorowanie leczenia w PL B.57 odbywa się aktualnie w ramach następujących świadczeń:

- *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu,*
- *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z podaniem toksyny botulinowej typu A pod kontrolą elektromiografii, stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii w leczeniu spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu.*

Jako że sposób podania BTX-A we wnioskowanym wskazaniu względem aktualnie refundowanego, biorąc pod uwagę, że proponowane zmiany zapisów programu lekowego nie wprowadzają zmian w zakresie czynności wykonywanych w ramach monitorowania efektów leczenia w PL B.57, koszty związane z podaniem i monitorowaniem leczenia w niniejszej analizie określono na podstawie wyceny ww. świadczeń. Koszty jednostkowe określono zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL [30] i zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
Wycena świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.57

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
5.08.07.0000027	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z podaniem toksyny botulinowej typu A pod kontrolą elektromiografii, stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii w leczeniu spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu	378,56

Finalnie założono, że monitorowanie leczenia będzie się odbywać w ramach przyjęcia pacjenta związanego z wykonaniem programu, zaś podanie leku będzie odbywać się zawsze pod kontrolą elektromiografii (EMG), symulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii (USG). Założenie takie można uznać za konserwatywne z uwagi na fakt, że zapisy proponowanego programu lekowego nie precyzują ściśle warunków podania BTX-A, zalecając jedynie podawanie pod kontrolą EMG, stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii USG – wydaje się więc, że w przypadku części pacjentów możliwe jest podanie w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta (...) związane z wykonaniem programu.*

Podsumowanie kosztów związanych z podaniem i monitorowaniem leczenia uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 25.**  
Koszty jednostkowe podania BTX-A oraz monitorowania efektów leczenia w PL - podsumowanie

Parametr	Koszt jednostkowy
Podanie leku	378,56 zł
Monitorowanie leczenia	108,16 zł

### 3.4.3. Koszt BSC

W niniejszej analizie najlepsza terapia standardowa (BSC) definiowana jest jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy, w wariancie podstawowym analizy nie uwzględniono kosztu BSC. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt leków przeciwspastycznych. Nie uwzględniono kosztów rehabilitacji.

Jedynymi preparatami refundowanymi w Polsce w leczeniu spastyczności są Siralud MR i Tinazor (tyzanidyna). Pozostałe leki przeciwspastyczne uwzględnione w niniejszej analizie: baklofen i tolperyzon nie są refundowane w analizowanym wskazaniu w Polsce. Koszt tyzanidyny wyznaczono zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 20 października 2022 roku [29], natomiast koszt pozostałych leków przeciwspastycznych zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [31–35] (uwzględniono leki w postaci tabletek/kapsułek).

Zestawienie kosztów dziennych na podstawie cen rynkowych oraz przyjętych dobowych dawek (opisanych w rozdz. 3.2.2) zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 26.**  
Koszt leków przeciwspastycznych – refundowanych w Polsce u pacjentów

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Cena za dobę terapii	
								NFZ	NFZ + Pacjent
Tyzanidyna	Sirdalud MR	6 mg	30 kaps.	40,55 zł	43,79 zł	45,53 zł	23,20 zł	2,03 zł	3,58 zł
	Tizanor	4 mg	30 tabl.	20,33 zł	21,96 zł	29,02 zł	8,71 zł	2,03 zł	2,90 zł

**Tabela 27.**  
Koszt leków przeciwspastycznych – nierefundowanych w Polsce u pacjentów z SM

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka (mg)	Opakowanie (tabl./kaps.)	Cena za opakowanie	Cena za jednostkę	Średnia cena za jednostkę	Cena za dobę terapii
Baklofen	Baclofen Polpharma	10	100	33,41 zł	0,03 zł	0,03 zł	1,40 zł
	Baclofen Polpharma	10	50	18,56 zł	0,04 zł		
	Baclofen Polpharma	25	100	51,65 zł	0,02 zł		
	Baclofen Polpharma	25	50	25,79 zł	0,02 zł		
Tolperyzon	Mydocalm	50	30	9,68 zł	0,01 zł	0,01 zł	2,43 zł

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka (mg)	Opakowanie (tabl./kaps.)	Cena za opakowanie	Cena za jednostkę	Średnia cena za jednostkę	Cena za dobę terapii
	Mydocalm forte	150	30	24,52 zł	0,01 zł		
	Tolperis Vp	50	30	41,50 zł	0,03 zł		
	Tolperis Vp	50	90	76,50 zł	0,02 zł		
	Tolperison NeuroPharma	150	30	18,90 zł	0,00 zł		

Na podstawie przyjętego zużycia oszacowano średni koszt leczenia farmakologicznego na dobę oraz średni koszt roczny dla jednego pacjenta (bez odpowiedzi na leczenie).

Tabela 28.  
Średni dzienny koszt leków przeciwspastycznych na pacjenta.

Lek	Odsetek osób stosujących terapię	Koszt dzienny terapii		Koszt roczny terapii	
		NFZ	NFZ + Pacjent	NFZ	NFZ + Pacjent
Tyzanidyna	25%	2,03 zł	3,24 zł	741,38 zł	1 182,60 zł
Baklofen	50%	0,00 zł	1,40 zł	0,00 zł	510,19 zł
Tolperyzon	25%	0,00 zł	2,43 zł	0,00 zł	887,23 zł
<b>Średni koszt leków przeciwspastycznych</b>		<b>0,74 zł</b>	<b>2,35 zł</b>	<b>185,34 zł</b>	<b>772,55 zł</b>

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.2.2, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie zużycie leków przeciwspastycznych zmniejsza się o połowę. Tym samym w obliczeniach roczny koszt BSC od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie również zmniejsza się o połowę.

### 3.5. Podsumowanie danych wejściowych

W poniższej tabeli zestawiono dane wejściowe wykorzystane w wariantcie podstawowym niniejszej analizy.

Tabela 29.  
Podsumowanie danych wejściowych – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Horyzont czasowy	1 rok
Skuteczność BTX-A + BSC – odpowiedź na leczenie	52%
Skuteczność BSC – odpowiedź na leczenie	25%
Skuteczność BTX-A + BSC – czas do uzyskania odpowiedzi	9 tygodni
Skuteczność BSC – czas do uzyskania odpowiedzi	4 tygodnie

Parametr	Wartość
<b>Koszt jednostkowy podania BTX-A</b>	378,56 zł
<b>Koszt monitorowania terapii w PL</b>	108,16 zł
<b>Łączna dawka BTX-A na podanie</b>	1 037 j.
<b>Maksymalna liczba podań BTX-A na rok</b>	3
<b>Roczny koszt BSC</b>	0,00 zł (koszt nieuwzględniony)
<b>QALY – uzyskanie odpowiedzi na leczenie</b>	0,60
<b>QALY – brak odpowiedzi na leczenie</b>	0,45





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

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

## 5. Analiza wrażliwości

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 41.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Rozdział z uzasadnieniem zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (1 rok)	2 lata	Rozdz. 2.6
2a	Skuteczność BTX-A + BSC – odpowiedź na leczenie (52%)	40%	Rozdz. 3.1.1
2b		72%	
3	Skuteczność BSC – odpowiedź na leczenie (25%)	Zerowa skuteczność	Rozdz. 3.1.1
4a	Skuteczność BTX-A + BSC – czas do uzyskania odpowiedzi (9 tygodni)	5 tygodni	Rozdz. 3.1.2
4b		13 tygodni	
5a	Średnia dawka Dysport na podanie (1 037 IU)	Badanie RWD (Servelhere 2018) (855 IU)	Rozdz. 3.2.1.2
5b		Dawka maksymalna (1 500 IU)	
6	Liczba podań Dysport (3 podania na rok <sup>a</sup> )	2,5 podania na rok	Rozdz. 3.2.1
7a	Użyteczności stanów zdrowia (MOVE 1)	Doan 2013	Rozdz. 3.3
7b		Makino 2019	
7c		Svensson 2014	
■	■	■	■
■	■	■	■
9a	Koszty BSC – leki przeciwpastyczne (nieuwzględnione)	Uwzględnione (NFZ)	Rozdz. 2.8
9b		Uwzględnione (NFZ + pacjent)	

a) dotyczy pacjentów odpowiadających na leczenie

### 5.2. Wyniki

■

■



Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena netto	Cena brutto	Wartość	
					z tytułu	z tytułu
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena netto	Cena brutto	Wartość	Wartość	Wartość
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							


[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 6. Walidacja

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz stronnych internetowych agencji HTA. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (A.1.1).

W wyniku przeszukania odnaleziono jedno opracowanie dla BTX-A – Danchenko 2022 [6], w którym przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY dla aboBoNT-A dla populacji ze spastycznością kończyny górnej oraz dolnej. W celu przeprowadzenia porównania wykorzystano dane uwzględnione w odnalezionej analizie ekonomicznej:

- dla populacji ze spastycznością kończyny górnej:
  - użyteczności: odpowiedź na leczenie: 0,63, brak odpowiedzi na leczenie: 0,50,
  - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie BTX-A równy 75,5%;
- dla populacji ze spastycznością kończyny dolnej:
  - użyteczności: odpowiedź na leczenie: 0,54, brak odpowiedzi na leczenie: 0,49,
  - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie BTX-A równy 35,8%

W poniższej tabeli zestawiono wyniki opublikowanej analizy oraz wyniki niniejszej analizy dla BTX-A, uzyskane po dostosowaniu powyższych parametrów.

**Tabela 46.**  
Porównanie wyników opublikowanej analizy z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Analiza ekonomiczna	Spastyczność kończyny górnej	Spastyczność kończyny dolnej
Niniejsza analiza	■	■
Danchenko 2022	0,595	0,501

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono kilka opublikowanych w formie posterów publikacji pozwalających na określenie dawkowania Dysport w leczeniu spastyczności o etiologii nieudarowej. Dostępne dane pozwalają na określenie średniej dawki na podanie / na sesję oraz okres pomiędzy kolejnymi podaniami leku. Odnalezione dane z badań oraz ich krótka charakterystyka zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
Dawkowanie Dysport – dane z badań – walidacja zewnętrzna

Badanie	Populacja	Dane
<b>Średnia dawka Dysport</b>		
<b>Way 2022 [36]</b>	88 dorosłych pacjentów z ze spastycznością kończyn górnych i/lub dolnych o różnej etiologii (udar: 25%, urazy mózgu lub rdzenia kręgowego: 16%, porażenie mózgowe: 42%, stwardnienie rozsiane: 9%, inne: 8%), u których z przyczyn klinicznych zmieniono BTX-A Botoks na BTX-A Dysport	Średnia dawka w pierwszych trzech sesjach po zmianie leczenia: 1 005,1 ± 439,2 j., 1 006,2 ± 334,2 j., 1 203,2 ± 325,7 j.
<b>Bezzina 2022 [37]</b>	54 pacjentów ze spastycznością kończyn górnych i/lub dolnych; badanie jednośrodkowe	Średnia dawka na sesję: 718,8 ± 410,7 j. (kończyna górna) 689,7 ± 449,9 j. (kończyna dolna). 753,7 ± 457,3 j. (ogółem w populacji)
<b>Gaid 2021 [38]</b>	108 pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn, nieleczeni innymi BTX-A przez min. 6 mies. oraz którzy otrzymali min. 1 podanie Dysport, okres obserwacji maks. 52 tyg.; badanie realnej praktyki klinicznej o akronimie DYSCOVER (NCT04604379)	Dawka na cykl leczenia; mediana (Q1-Q3) cykl 1: 500 (300-700) cykl 2: 500 (500-750) cykl 3: 500 (387,5-700) cykl 4: 400 (300-500)

Badanie	Populacja	Dane
<b>Czas między kolejnymi podaniami Dysport</b>		
<b>Gratie 2022 [39]</b>	Chorzy ze spastycznością zarejestrowani w bazie Truven MarketScan database lub Optum Clinformatics Data Mart (USA), leczeni dowolną BTX-A w latach 2016-2019	Średnia roczna liczba podań BTX-A w zależności od produktu: 1,62–2,26 w 2016 r. 1,98–2,28 w 2017 r. 2,06–2,52 w 2018 r. 2,11–2,29 w 2019 r.
<b>Gaid 2021 [38]</b>	j.w.	Czas między kolejnymi podaniami (mediana): 140 dni  Liczba podań w okresie obserwacji (zakres): 1–4  Średnia liczba podań w okresie obserwacji: 2,23 <sup>a</sup>

a) obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Jak wskazują dane z odnalezionych badań, przyjęta w obliczeniach analizy średnia dawka Dysport na pojedynczą sesję leczenia równa 1 037 j. nie będzie zawyżona względem realnej praktyki klinicznej. Średnia dawka Dysport z trzech sesji w badaniu Way 2022 wynosi 1 071 j. i jest nieznacznie wyższa niż przyjęta w analizie. Warto zauważyć, że w dwóch z trzech sesji średnia dawka była niższa, na podstawie danych z publikacji (abstrakt) nie jest jasne, dlaczego w czasie trzeciej sesji średnia dawka okazała się być wyższa. Dane z badań Bezzina 2022 oraz Gaid 2021 wskazują na dawkę Dysport bliższą niższej dawce wykorzystanej w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości niniejszej analizy.

W analizie podstawowej analizy przyjęto maksymalną liczbę 3 podań Dysport w ciągu roku, po uwzględnieniu skuteczności jest to 2,52 podania. Dane z odnalezionych badań Gratie 2022 oraz Gaid 2021 wskazują, że przyjęta w analizie średnia liczba podań nie jest zawyżona względem obserwowanej w tych dwóch badaniach.

W ramach prac nie odnaleziono badań, które pozwoliłyby w ramach walidacji zewnętrznej pozwoliłyby odnieść się do przyjętych w niniejszej analizie odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Odnaleziono natomiast badanie Mejia-Pulido 2022 [40], w którym przeanalizowano dane od 161 pacjentów ze spastycznością, którzy w latach 2016-2018 otrzymali przynajmniej jedną dawkę BTX-A Dysport lub Xeomin oraz dokonana ocena leczenia miała miejsce 4–8 tyg. po podaniu leku. Najczęstszą etiologią spastyczności było porażenie mózgowie (62%) oraz średni wiek pacjentów wyniósł  $21,4 \pm 18,7$  lat. Autorzy publikacji odnotowali, że w grupie zarówno dorosłych jak i dzieci odnotowano poprawę w zakresie jakości życia mierzoną EQ-5D oraz u 90% pacjentów odnotowano poprawę kliniczną (brak jest jednak szczegółowych danych).

## 7. Podsumowanie i wnioski

### WYNIKI ZDROWOTNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted content]

## 8. Ograniczenia

Analiza przeprowadzona została w oparciu o dodatkowe założenia i przy uwzględnieniu występujących ograniczeń.

1. Metodę analizy ekonomicznej określono w oparciu o wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności ograniczeniem niniejszej analizy jest brak danych z analizy klinicznej, pozwalających na określenie skuteczności porównywanych interwencji wg kryteriów programu lekowego (po dwóch podaniach wg programu vs po jednym podaniu w badaniach klinicznych). Finalnie skuteczność kliniczna została określona na podstawie danych z jednego badania RCT (Gusev 2008) oraz przy uwzględnieniu dodatkowych założeń. Ponadto zwraca uwagę znaczna rozbieżność w zakresie skuteczności w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej.
2. Ze względu na poczynione założenia w zakresie skuteczności klinicznej, nie odnaleziono danych pozwalających na dokładne obliczenie / wskazanie średniego czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, w związku z czym przyjęto kolejne założenia, na podstawie których oszacowano, że średni czas do uzyskania odpowiedzi jest równy 9 tygodni dla terapii BTX-A + BSC oraz 4 tyg. dla terapii BSC.
3. Dawka preparatu Dysport na jedną sesję określona została na podstawie danych o dawkowaniu w programie lekowym B.57, aktualnie dedykowanemu pacjentom ze spastycznością kończyn o etiologii udarowej. Nie odnaleziono danych z polskiej praktyki klinicznej pozwalających na określenie realnej dawki Dysport dla chorych ze spastycznością o etiologii nieudarowej.
4. Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie na potrzeby analizy ekonomicznej danych dotyczących zużycia zasobów w terapii Dysport.
5. Nie odnaleziono dostatecznych danych umożliwiających oszacowanie kosztów prowadzenia terapii standardowej. Nie zidentyfikowano również danych, które jednoznacznie wskazują, czy dodanie Dysport do terapii standardowej spowoduje zmniejszenie jej wykorzystania (np. niższe dawki leków). Ze względu na znaczną niepewność w tym zakresie, w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu terapii standardowej, zaś w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt BSC biorąc pod uwagę wyłącznie koszt leków przeciwspastycznych.
6. Nie odnaleziono polskich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, w analizie uwzględniono dane z odnalezionych badań zagranicznych.

## 9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Dysport®) względem najlepszej terapii standardowej w leczeniu spastyczności kończyn o etiologii nieudarowej u dorosłych pacjentów w warunkach polskich.

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej skonstruowano prosty model ekonomiczny o strukturze drzewa decyzyjnego. Aktualnie można znaleźć opublikowane analizy ekonomiczne o bardziej złożonej strukturze (np. Makino 2019 [23], Fheodoroff 2022 [41]), jednakże dotyczą one oceny opłacalności wynikającej ze stosowania poszczególnych toksyn botulinowych w spastyczności o etiologii udarowej. Zainteresowaniem niniejszej analizy, jak i całego raportu HTA, nie była spastyczność o etiologii udarowej, w związku z czym nie analizowano szczegółowo dostępnych danych w tym zakresie. Niemniej jednak, w trakcie prac zauważono, że dane kliniczne dla spastyczności o etiologii udarowej wydają się być o wyższej jakości niż dla spastyczności o innych etiologiach (np. dostępne badanie kliniczne o dłuższym okresie obserwacji), co przekłada się na większe możliwości w zakresie konstruowania modeli ekonomicznych. Warto podkreślić, że w swojej strukturze opracowany model ekonomiczny na potrzeby niniejszej analizy jest zbliżony do struktury modelu w odnalezionej analizie Danchenko 2022 [6], która jest jedyną odnalezioną analizą ekonomiczną dla analizowanego problemu zdrowotnego (spastyczność o etiologii innej niż udarowa), w której uwzględniono modelowanie efektów zdrowotnych.

W analizie ekonomicznej uwzględniono krótki, zaledwie roczny horyzont czasowy. Wynika to przede wszystkim z charakteru dostępnych danych klinicznych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej - są to badania krótkookresowe. Każda ekstrapolacja danych krótkoterminowych na dłuższy okres wiąże się z niepewnością i tym samym obniża wiarygodność końcowych wyników. Już na potrzeby opracowania wyników w rocznym horyzoncie czasowym, konieczne było przyjmowanie dodatkowych założeń dla kluczowej zmiennej, jaką jest skuteczność kliniczna (wg kryteriów programu lekowego mierzona redukcją spastyczności w skali MAS o  $\geq 1$  punkt po dwóch podaniach leku).

Punktem wyjścia do określenia skuteczności ocenianej interwencji jest badanie randomizowane Gusev 2008. Jest to jedyne badanie włączone do analizy klinicznej na podstawie którego można bezpośrednio porównać skuteczność BTX-A + BSC względem BSC (odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie). W wariancie podstawowym analizy nie wykorzystano odsetków uzyskanych bezpośrednio przez autorów badania, zdecydowano się natomiast na „poprawienie” skuteczności BTX-A + BSC względem uzyskanej w badaniu. Pomimo że założenie to ma charakter nieco arbitralny, należy zaznaczyć, że skuteczność interwencji ocenianej w badaniach nierandomizowanych była wysoka. W szczególności punkt odniesienia mogą stanowić badania Finsterer 1997 oraz Pauri 2000 (w których stwierdzono, że odpowiednio 60% i 100% leczonych może uzyskać odpowiedź po podaniu

Dysport), gdyż w nich jak i w badaniu Gusev 2008 włączano pacjentów ze spastycznością oraz ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto jak przedstawiono w analizie (rozd. 1.2), istnieją przesłanki kliniczne wskazujące, że po drugim podaniu Dysport efektywność mierzona skalą MAS może być większa niż po pierwszym podaniu [3]. Wydaje się zatem, że przyjęte założenia wcale nie muszą oznaczać, że zawyżono skuteczność interwencji ocenianej.

Jak wskazują wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki analizy są założenia dotyczące dawkowania BTX-A. Warto podkreślić, że w wariacie podstawowym analizy przyjmowano w tym zakresie założenia prowadzące do uzyskania docelowo dość wysokiej łącznej dawki Dysport przy jednocześnie maksymalnej możliwej liczbie podań leku jak i liczby wizyt związanych z monitorowaniem stanu zdrowia. Dostępne dane ze sprawozdań NFZ (dostępne w serwisie IKARPro [42]) pozwalają na wyznaczenie średniej dawki na pacjenta w programie w danym roku kalendarzowym, jednak te dane nie są przydatne do wykorzystania w analizie ekonomicznej. Wynika to z faktu, że w roku kalendarzowym część pacjentów jest leczona tylko przez jego część (np. rozpoczną leczenie pod koniec roku) i tym samym uwzględnienie tych danych w analizie ekonomicznej zaniżyłoby dawkę Dysport. Dane takiego typu są zasadne do wykorzystania w analizie wpływu na budżet, gdzie mamy do czynienia z systematycznym włączaniem pacjentów do leczenia w ciągu roku kalendarzowego.

W kontekście wyników analizy niepokojącym może być fakt, że zmiana wartości użyteczności stanów zdrowia może prowadzić do zmiany wnioskowania o opłacalności (zob. scenariusz 7b). Z drugiej strony warto zauważyć, że zmiana jakościowa wystąpiła przy wykorzystaniu wartości użyteczności uzyskanych w populacjach ze spastycznością o etiologii udarowej, których zdecydowano nie wykluczać w ramach systematycznego przeszukania dla użyteczności stanów zdrowia. Do innych czynników wpływających na zmianę jakościową wyników należą założenia dot. efektywności (skuteczność BTX-A, czas do uzyskania odpowiedzi). W przypadku odsetka z odpowiedzią na leczenie warto zaznaczyć, że pomimo dodatkowych arbitralnych założeń zwiększających skuteczność BTX-A względem uzyskanej w badaniu randomizowanym, widoczne jest, że w badaniach nierandomizowanych odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po jednym podaniu Dysport był wyższy. Być może w trakcie weryfikacji analizy przez AOTMiT uda się pozyskać opinie ekspertów klinicznych które będą pomocne w zakresie walidacji danych dot. skuteczności porównywanych interwencji. W trakcie prac nad analizą nie występowało o dodatkowe konsultacje z ekspertami klinicznymi.

Na koniec warto zaznaczyć, że do potencjalnie pozytywnych czynników wpływających na końcowe wyniki należą: wydłużanie horyzontu czasowego analizy oraz przyjmowanie mniej konserwatywnych założeń dotyczących dawkowania leków. Pełny zestaw wyników wskazuje, że bardziej prawdopodobnym wariantem jest efektywność kosztowa ocenianej interwencji.



## 10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. HTAC 2022.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. HTAC 2022.
3. Sarzyńska-Długosz I, Szczepańska-Szerej A, Drużdż A, Łukomski T, Ochudło S, Fabian A, Sobolewski P, Mariańska K, Maciejewska J, Mulek E, Niedzielska A, Raymond R, Brzózka MM, Jessa-Jabłońska M. (2020) Real-world effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in adults with upper limb spasticity in routine clinical practice: an observational study. *Neurol Neurochir Pol.* 54(1):90–99.
4. Sławek J, Bogucki A, Budrewicz S, Drużdż A, Koziorowski D, Krawczyk M, Ochudło S, Rudzińska-Bar M, Sarzyńska-Długosz I. (2016) Leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu — rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):65–79.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf>.
6. Danchenko N, Johnston KM, Whalen J. (2022) The cost-effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport) and onabotulinumtoxinA (Botox) for managing spasticity of the upper and lower limbs, and cervical dystonia. *J Med Econ* 25(1):919–929.
7. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html>.
8. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. AOTMiT 2016 Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf).
9. Gusev Y, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Schmidt T, Bojakowski J, Fryze W, Vollmer-Haase J, Haas J, Nowicki J, Hagenah J, Kolmel H, Neumann C, Timirbaeva S. (2008) Efficacy and Safety of Botulinum Type A Toxin in Adductor Spasticity Due to Multiple Sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain* 16(3):175–188.
10. Jacobson D, Löwing K, Kullander K, Rydh B-M, Tedroff K. (2021) A First Clinical Trial on Botulinum Toxin-A for Chronic Muscle-Related Pain in Cerebral Palsy. *Front Neurol* 12:696218.
11. Finsterer J, Fuchs I, Mamoli B. (1997) Automatic EMG-guided botulinum toxin treatment of spasticity. *Clin Neuropharmacol* 20(3):195–203.
12. Hecht MJ, Stolze H, Auf dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, Wissel J, German Spasticity Education Group. (2008) Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia—report of 19 cases. *Mov Disord* 23(2):228–233.
13. Pauri F, Boffa L, Cassetta E, Pasqualetti P, Rossini PM. (2000) Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. *J Neurol Sci* 181(1–2):89–97.
14. Servelhere KR, Faber I, Martinez A, Nickel R, Moro A, Germiniani FMB, Moscovich M, Blume TR, Munhoz RP, Teive HAG, França MC. (2018) Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations. *Arq Neuropsiquiatr* 76(3):183–188.
15. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>.
16. Watanabe Y, Bakheit AMO, McLellan DL. (1998) A study of the effectiveness of botulinum toxin type A (Dysport) in the management of muscle spasticity. *Disability and Rehabilitation* 20(2):62–65.
17. Sconfienza LM, Perrone N, Lacelli F, Lentino C, Serafini G. (2008) Ultrasound-guided injection of botulinum toxin A in the treatment of iliopsoas spasticity. *Journal of Ultrasound* 11(3):113–117.
18. (2017) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typ A) we wskazaniu: „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu”.

- AOTMiT Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/135/AWA/135\\_AWA\\_4331\\_2\\_DYSPORT\\_clostridium\\_botulinum\\_A\\_23.11.2017\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/135/AWA/135_AWA_4331_2_DYSPORT_clostridium_botulinum_A_23.11.2017_BIP.pdf).
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Tizanor. Dostęp: [https://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_Tizanor\\_4mg\\_tabl.pdf](https://leki.urpl.gov.pl/files/27_Tizanor_4mg_tabl.pdf).
  20. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Baclofen Polpharma. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/BaclofenPolpharma.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/BaclofenPolpharma.pdf).
  21. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Mydocalm. Dostęp: <https://docplayer.pl/36791698-Charakterystyka-produktu-leczniczego-mydocalm-50-mg-tabletki-powlekane.html>.
  22. ATC/DDD Index 2022. Dostęp: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
  23. Makino K, Tilden D, Guarnieri C, Mudge M, Baguley IJ. (2019) Cost Effectiveness of Long-Term Incobotulinumtoxin-A Treatment in the Management of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb from the Australian Payer Perspective. *Pharmacoecoon Open* 3(1):93–102.
  24. Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P. (2014) Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). *Eur J Health Econ* 15(9):953–966.
  25. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. (2014) Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* 129(3):154–162.
  26. Berger T. (2013) Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. *Expert Review of Neurotherapeutics* 13(sup1):3–7.
  27. Svensson J, Borg S, Nilsson P. (2014) Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand* 129(1):13–20.
  28. Doan QV, Gillard P, Brashear A, Halperin M, Hayward E, Varon S, Lu ZJ. (2013) Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. *European Journal of Neurology* 20(5):773–780.
  29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>.
  30. Zarządzenie Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1468/Zarz%C4%85dzenie-119\\_2022\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1468/Zarz%C4%85dzenie-119_2022_DGL).
  31. Medycyna praktyczna - Baklofen. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/99628,Baclofen-Polpharma-tabletki> (18.10.2022).
  32. Medycyna praktyczna - Mydocalm. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/38564,Mydocalm-tabletki-powlekane>.
  33. Medycyna Praktyczna - Mydocalm Forte. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/51497,Mydocalm-forte-tabletki-powlekane>.
  34. Medycyna praktyczna - Tolperis Vp. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/56141,Tolperis-VP-tabletki-powlekane>.
  35. Medycyna praktyczna - Tolperison NeuroPharma. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/98049,Tolperison-NeuroPharma-tabletki-powlekane>.
  36. Way N, Dabrowski E, Paulin M, Taylor M, Madden J, Mann A, Bouchard J. (2022) Switching Adult Patients With Spasticity from OnabotulinumtoxinA to AbobotulinumtoxinA: A Real-World Data Analysis Across Three US-Based Treatment Centers. *Toxicon* 214:S71.
  37. Bezzina C, Degtiar V, Danchenko N, Calvi-Gries F, Davis B, Engmann E, Guyon E, Lecanuet S, Whalen J. (2022) Clinical and Economic Outcomes of Adult Limb Spasticity Treatment with Botulinum Toxin Type A Products: A Single-Center, Non-Interventional Study. *Toxicon* 214:S8.
  38. Gaid M, Brown C, Bains M, Calvi-Gries F, Degtiar V, Orridge S. (2022) Final Analysis of a Real-World, Retrospective Study in the United Kingdom Evaluating Treatment Outcomes of AbobotulinumtoxinA in Adult Focal Spasticity. *Toxicon* 214:S19–S20.
  39. Gratie D, Mercer DW, Lee JH, Gillard P. (2022) Real-World Botulinum Toxin Type A Treatment Patterns in Patients With Spasticity. *Toxicon* 214:S23.
  40. Mejía-Pulido M, Apiquian-Guitart R, Rueda W. (2022) Quality of Life in Patients With Spasticity Treated With Botulinum Toxin. *Toxicon* 214:S42.
  41. Fheodoroff K, Danchenko N, Whalen J, Balcaitiene J, Magalhães B, Szulc E, Zaffalon A, Burchakova M, Nechiporenko D, Robbins S. (2022) Modelling Long-Term Outcomes and Risk of Death for Patients with Post-Stroke Spasticity Receiving AbobotulinumtoxinA Treatment and Rehabilitation Therapy. *JRM* 54:jrm00303.
  42. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl>.

43. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>.
44. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/>.
45. Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.
46. ISPOR Outcomes Research Digest. Dostęp: [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp).
47. NICE guidance - published technology appraisals. Dostęp: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Published>.
48. CADTH - Health Technology Assessment. Dostęp: <http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment>.
49. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dostęp: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm>.
50. Scottish Medicines Consortium (SMC). Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
51. MSAC (Medical Service Advisory Committee). Dostęp: <http://www.msac.gov.au>.
52. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Dostęp: <https://www.iqwig.de>.
53. Johnston K, Danchenko N, Whalen J. BoNT-As for Adult Spasticity and Cervical Dystonia: Cost-Effectiveness Analysis and the Cost of Response in the United Kingdom. 2021.



[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	43
Tabela 41.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	44
[REDACTED]	[REDACTED]	45
[REDACTED]	[REDACTED]	45
[REDACTED]	[REDACTED]	46
[REDACTED]	[REDACTED]	47
Tabela 46.	Porównanie wyników opublikowanej analizy z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	50
Tabela 47.	Dawkowanie Dysport – dane z badań – walidacja zewnętrzna	50
Tabela 48.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	62
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medline	65
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Cochrane	66
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	67
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline	68
Tabela 53.	Charakterystyka publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia	69
Tabela 54.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	70

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura drzewa decyzyjnego	15
Rysunek 3.	Schemat procesu selekcji analiz ekonomicznych	68
Rysunek 4.	Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	69

## 12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 48.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
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.	Dane w zakresie skuteczności, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1, A.2
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik <math>k</math>, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 3 i 5
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.1.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10



## Aneks A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane przeszukano bazę Medline (przez PubMed) [43] oraz Bibliotekę Cochrane [44]. Zaimplementowane strategie wyszukiwania zawierały słowa klucze określające typ publikacji oraz rozważaną interwencję.

Przeszukanie bazy Medline przeprowadzono w dniu 8 września 2022 roku, a wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medline**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	Botulinum toxins [MeSH]	18 008
2	Botulinum Toxins, Type A [MeSH]	10 675
3	abobotulinumtoxinA [Supplementary Concept]	338
4	botulin* OR botulin OR botulinum OR botulinumtoxin OR botulinumtoxinA OR "botulinumtoxin-A"	26 398
5	abobotulin* OR abobotulinum OR abobotulinumtoxin OR abobotulinumtoxinA OR "abobotulinumtoxin-A"	537
6	"Neurotoxin A"	670
7	Dysport	11 602
8	BTX-A OR "BTX-A A" OR "BTX-A-A" OR BTX-AA	10 992
9	BoNT OR "BoNT A" OR "BoNT-A" OR BoNTA	5 343
10	AboBTX-A OR "AboBTX-A-A" OR AboBTX-AA OR "Abo-BTX-A" OR "Abo-BTX-A-A" OR "Abo-BTX-AA"	3
11	AboBoNT OR "AboBoNT-A" OR AboBONTA OR "Abo-BoNT" OR "Abo-BoNT-A" OR "Abo-BoNTA"	44
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	28 362
13	Spastic OR spast* OR spasticity	32 138
14	Muscle Spasticity [MeSH]	10 075
15	#13 OR #14	32 138

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
16	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 770 409
17	#12 AND #15 AND #16	138

Data przeszukania: 08.09.2022

Dodatkowo w dniu 18 września 2022 roku przeprowadzono przeszukanie w bazie Cochrane. Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Cochrane**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model"	68 069
2	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees	2 117
3	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees	1 857
4	botulin* OR botulin OR botulinum OR botulinumtoxin OR botulinumtoxinA OR "botulinumtoxin-A"	4 777
5	abobotulin* OR abobotulinum OR abobotulinumtoxin OR abobotulinumtoxinA OR "abobotulinumtoxin-A"	888
6	"Neurotoxin A"	548
7	Dysport	468
8	BTX-A OR "BTX-A A" OR "BTX-A-A" OR BTX-AA	485
9	BoNT OR "BoNT A" OR "BoNT-A" OR BoNTA	835
10	AboBTX-A OR "AboBTX-A-A" OR AboBTX-AA OR "Abo-BTX-A" OR "Abo-BTX-A-A" OR "Abo-BTX-AA"	0
11	AboBoNT OR "AboBoNT-A" OR AboBONTA OR "Abo-BoNT" OR "Abo-BoNT-A" OR "Abo-BoNTA"	5206
12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	83
13	Spastic OR spast* OR spasticity	5 150
14	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	1 038
15	#12 OR #13	5 150
16	#1 AND #12 AND #15	83

Data przeszukania: 18.09.2022

Dodatkowo przeprowadzono doszukanie systematyczne analiz ekonomicznych zgodnie ze strategią prezentowaną w poniższej tabeli w następujących bazach / stronach agencji HTA:

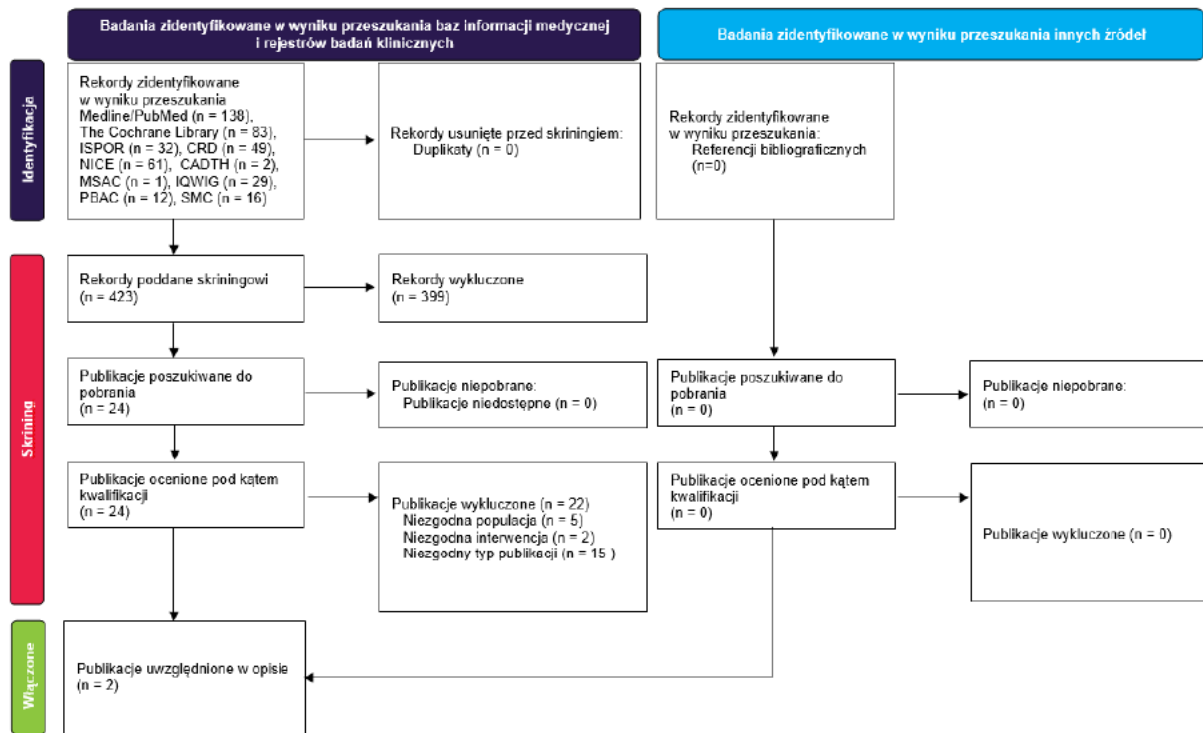
- DARE, NHS EED oraz HTA (wyszukanie przez stronę CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [45],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [46],
- NHS Evidence oraz NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [47],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [48],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [49],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [50],
- MSAC (*Medical Service Advisory Committee*) [51],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [52].

**Tabela 51.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza informacji medycznych / agencja HTA	Zapytanie / słowa kluczowe	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
ISPOR	<i>Botulinum Toxin OR Dysport</i> Filtr: <i>Topic &gt; Economic Evaluation</i>	32	0
CRD / DARE	( <i>Botulinum Toxin OR dysport</i> ) AND ( <i>spasticity</i> )	49	0
NICE	<i>Botulinum Toxin A OR Dysport</i> Filtr: <i>Type &gt; Guidance</i>	61	0
CADTH	<i>Botulinum Toxin</i> oraz <i>Dysport</i>	2	0
MSAC	<i>Botulinum Toxin</i> oraz <i>Dysport</i>	1	0
IQWiG	<i>Botulinum Toxin</i> oraz <i>Dysport</i>	29	0
PBAC	<i>Botulinum Toxin</i> oraz <i>Dysport</i>	12	0
SMC	<i>Botulinum Toxin</i> oraz <i>Dysport</i>	16	0
<b>Data ostatniego przeszukania: 08.09.2022</b>			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 423 publikacje (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty włączono 24 pozycje. Do dalszej analizy włączono 2 publikacje. Informacje na temat odnalezionych publikacji oraz schemat ich selekcji przedstawiono na schemacie poniżej.

**Rysunek 2.**  
**Schemat procesu selekcji analiz ekonomicznych**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze spastycznością kończyn dokonano systematycznego przeszukania bazy Medline (przez PubMed) [43]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 13 września 2022 roku. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline**

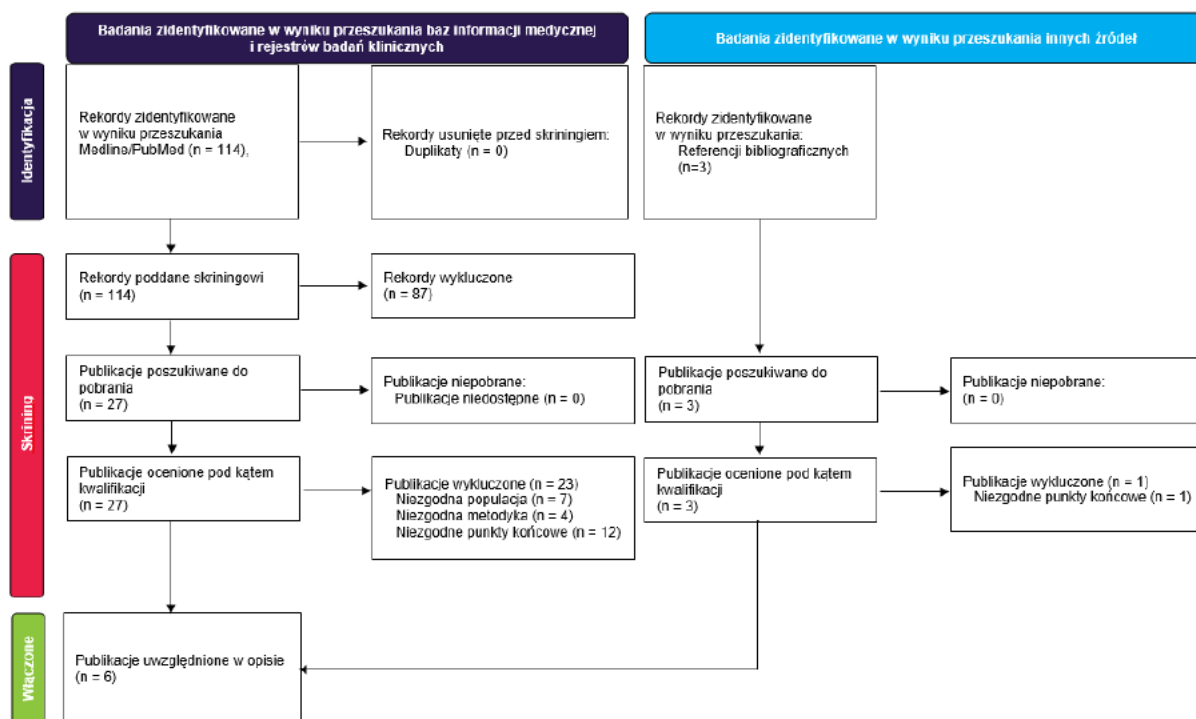
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	Spastic OR spast* OR spasticity	32 166
2	Muscle Spasticity [MeSH]	10 080
3	#1 OR #2	32 166
4	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D	64 575
5	#3 AND #4	114

Data przeszukania: 13.09.2022

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych przez Pubmed odnaleziono łącznie 114 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i

abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów włączono 27 publikacji. Dodatkowo włączono 3 publikacje zidentyfikowane na podstawie referencji. Finalnie w analizie uwzględniono 6 publikacji.

**Rysunek 3.**  
Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



Charakterystyka publikacji włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 53.**  
Charakterystyka publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia

Publikacja	Metodyka, opis	Typ oceny jakości życia	Wartości użyteczności
<b>Makino 2019 [23]</b>	Analiza ekonomiczna	EQ-5D	Odpowiedź na leczenie: 0,51 Brak odpowiedzi na leczenie: 0,39
<b>Doan 2013 [28]</b>	Analiza ekonomiczna	EQ-5D	Stan zdrowia wg DAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak: 0,67</li> <li>• Łagodna: 0,60</li> <li>• Umiarkowana: 0,54</li> <li>• Ciężka: 0,45</li> </ul>
<b>Svensson 2014 [27]</b>	Badanie retrospektywne	EQ-5D	Nasilenie spastyczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodna: 0,54</li> <li>• Umiarkowana: 0,26</li> <li>• Ciężka: 0,03</li> </ul>
<b>Berger 2013 [26], Flachenecker [25], Zetti 2014 [24]</b>	Badanie retrospektywne	EQ-5D	Nasilenie spastyczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodna: 0,6</li> <li>• Umiarkowana: 0,5</li> <li>• Ciężka: 0,3</li> </ul>

## A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 54.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki
<b>Danchenko 2022 [6]</b>	Dzieci ze spastycznością kończyn dolnych (ALL), spastyczność kończyn dolnych i górnych (AUL) u dorosłych oraz dorośli z dystonią szyjną <sup>a</sup> .	aboBoNT-A, onaBoNT-A	CUA, Drzewo decyzyjne	Roczny horyzont czasowy	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego.	AUL: onaBoNT-A cost: £34 138, QALY: 0,573 aboBoNT-A cost: £33 834, QALY: 0,595 ICER aboBoNT-A dominuje ALL: onaBoNT-A cost: £36 089, QALY: 0,491 aboBoNT-A cost: £35 695, QALY: 0,501 ICER aboBoNT-A dominuje
<b>Johnston 2021 [53]</b>	Dorośli ze spastycznością kończyn dolnych (ULS) i/lub górnych (LLS)	aboBoNT-A, onaBoNT-A	Analiza kosztów	1 rok	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	ULS: aboBoNT-A cost: £43 266, onaBoNT-A cost: £55 416 LLS: aboBoNT-A cost: £98 962, onaBoNT-A cost: £209 376

a) w kolumnie z wynikami przedstawiono tylko dla populacji ze spastycznością w obu analizach nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych