

ANALIZA EKONOMICZNA



TOKSYNA BOTULINOWATYPU A (BOTOX®) W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ MIGRENY

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020

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

[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:

Allergan sp. Z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa


[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel	10
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy.....	11
2. METODYKA	12
2.1. Technika analityczna.....	12
2.2. Struktura modelu.....	13
2.3. Populacja docelowa	14
2.4. Porównywane interwencje	15
2.5. Perspektywa analizy	15
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	15
2.7. Efekty zdrowotne.....	15
2.8. Koszty.....	16
2.9. 	
2.10. Dyskontowanie	16
2.11. Korekta połowy cyklu	17
2.12. Próg opłacalności.....	17
2.13. Analiza wrażliwości	17
3. DANE ŹRÓDŁOWE	20
3.1. Charakterystyka populacji.....	20
3.2. Śmiertelność naturalna	20
3.3. Efektywność interwencji.....	21
3.3.1. Przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi.....	23
3.3.2. Przerwanie leczenia po 5 podaniach BTX.....	24
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	24
3.5. Zdarzenia niepożądane.....	27
3.6. Dawkowanie	27
3.7. Koszty.....	29
3.7.1. Koszty interwencji	29

3.7.2.	Koszty podania leku	30
3.7.3.	Koszt kwalifikacji i monitorowania	30
3.7.4.	Inne koszty medyczne	31
3.7.5.	Koszty utraty produktywności	35
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	37
4.1.	Zasada działania	37
4.2.	Opcje modelu	37
5.	WYNIKI	39
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	39
5.2.	Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.1.	Perspektywa NFZ	39
5.2.1.	Perspektywa NFZ + pacjent	40
5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	41
5.3.1.	Perspektywa NFZ	41
5.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent	42
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	45
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	45
6.2.	Wyniki	45
6.2.1.	Podsumowanie	46
7.	WALIDACJA	48
7.1.	Walidacja wewnętrzna	48
7.2.	Walidacja konwergencji	48
7.3.	Walidacja zewnętrzna	50
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	52
9.	OGRANICZENIA	55
10.	DYSKUSJA	56
11.	BIBLIOGRAFIA	58
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	60
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	62
ANEKS A.	65



	
A.2. Strategie wyszukiwania.....	71
A.2.1. Analizy ekonomiczne	71
A.2.2. Użyteczności.....	74
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	77

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza terapia standardowa (<i>Best Standard Care</i>)
BTX	Botox (toksyna botulinowa typu A)
bd	Brak danych
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICHD-3	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (<i>International Classification Headache Disorders 3rd edition</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MSQ	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Migraine-Specific Quality of Life</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program Lekowy
PREEMPT	Akronim badania klinicznego (<i>The Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy</i>)
RWD	Badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-World Data</i>)

QALY Lata życia skorygowane jakością
(*Quality-Adjusted Life Years*)



Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox®) w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*), rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym, u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedzono przeprowadzeniem analizy klinicznej [1]. W ramach analizy klinicznej porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BTX z BSC. Przeprowadzone porównanie wykazało różnice w efektywności BTX i BSC. Biorąc powyższe pod uwagę, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, która jest wskazana jako właściwa przez wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego:

- wiek pacjenta 18 lat i powyżej,
- prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej wg obowiązujących kryteriów ICHD (*International Classification of Headache Disorders*), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy,
- udokumentowane 3 nieskuteczne próby leczenia profilaktycznego topiramatem, kwasem walproinowym oraz amitryptyliną lub ich nietolerancja, lub przeciwwskazania do ich stosowania. Nieskuteczność ww. leczenia definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia,
- brak przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii toksyną botulinową typu A.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) osobno dla interwencji i komparatorów. Wnioskowanie dla porównania BTX z BSC oparto o wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

[Redacted text block containing the results of the economic analysis]

Wnioski końcowe

[Redacted text block containing the final conclusions]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox®) w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*), rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym, u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Interwencja

Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Komparatory

Najlepsza terapia standardowa (BSC, *Best Standard Care*) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym.

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Migrena (ICD-10: G43) jest przewlekłą i nawracającą chorobą nerwowo-naczyniową, cechującą się silnym, pulsującym i jednostronnym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne, takie jak nudności lub wymioty oraz nadwrażliwość na światło, dźwięk lub zapach. Aktualnie obowiązująca Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification Headache Disorders 3rd edition*) wyróżnia 6 głównych podtypów migreny:

- migrenę bez aury,
- migrenę z aurą,
- migrenę przewlekłą,
- powikłania migreny,
- prawdopodobną migrenę,
- zespoły epizodyczne mogące być związane z migreną [2].

Zgodnie z ICHD-3 migrena przewlekła definiowana jest jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez więcej niż 3 kolejne miesiące, z których przez co najmniej 8 dni w miesiącu ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem zastosowania tryptanów lub pochodnych sporszu, a u pacjenta uprzednio wystąpiło co najmniej 5 napadów migreny (z aurą lub bez aury).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono przeprowadzeniem analizy klinicznej [1]. W ramach analizy klinicznej porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BTX z BSC. Przeprowadzone porównanie wykazało różnice w efektywności BTX i BSC. Biorąc powyższe pod uwagę, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, która jest wskazana jako właściwa przez wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT [3].

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 wybranym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na 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.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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.

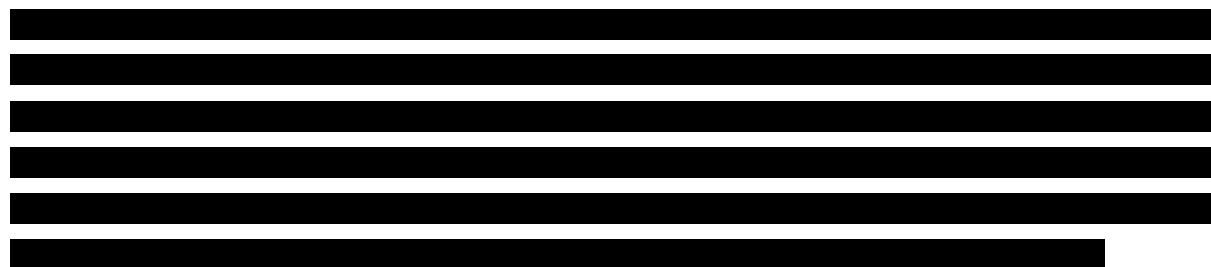
W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie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

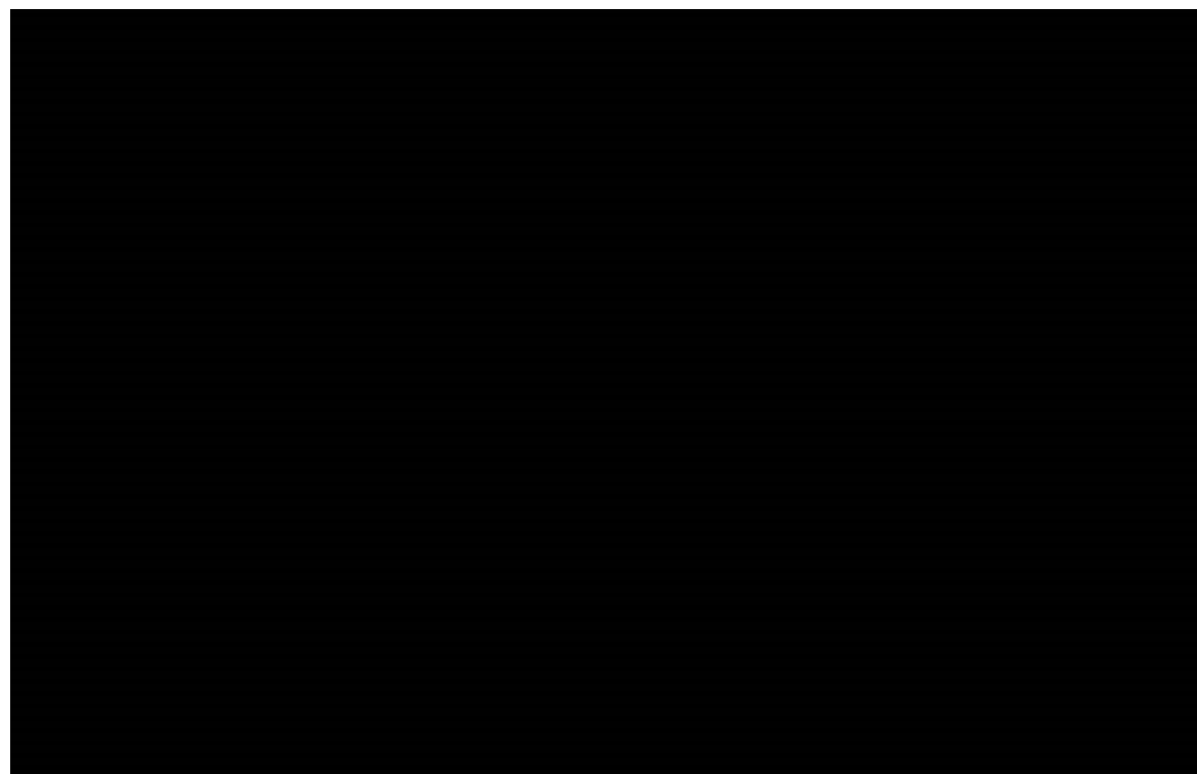
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

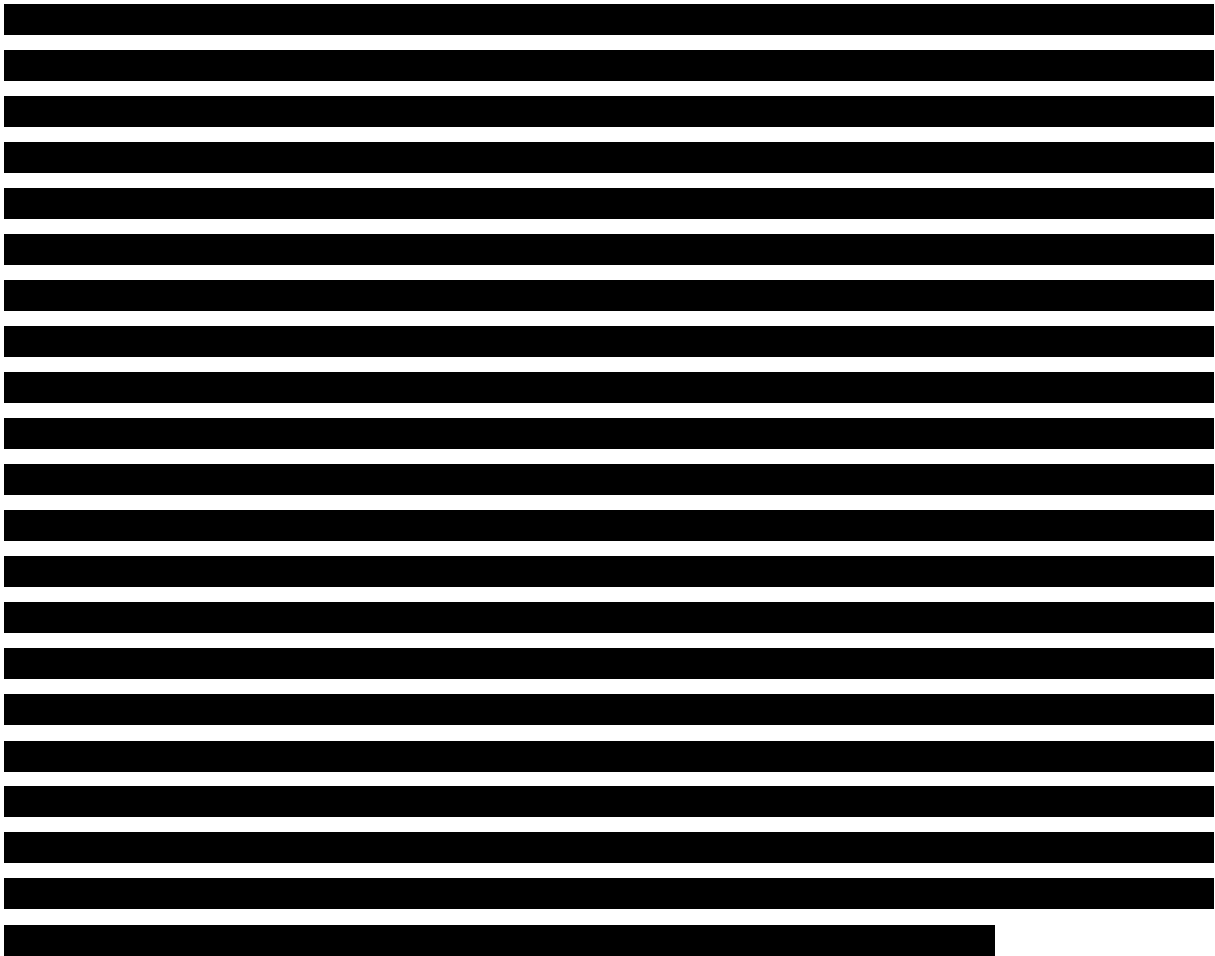
2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu oryginalnego dostarczonego przez Zamawiającego. Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów (w tym zmiany sposobu naliczania wybranych kosztów), śmiertelności naturalnej oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.2.2). Ponadto model uzupełniono o kalkulację ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4].



Rysunek 1.
Struktura modelu





2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramatem, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego:

- wiek pacjenta 18 lat i powyżej,
- prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej wg obowiązujących kryteriów ICHD (*International Classification of Headache Disorders*), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy,
- udokumentowane 3 nieskuteczne próby leczenia profilaktycznego topiramatem, kwasem walproinowym oraz amitryptyliną lub ich nietolerancja, lub przeciwwskazania do ich stosowania. Nieskuteczność ww. leczenia definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia,
- brak przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii toksyną botulinową typu A.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie porównano toksynę botulinową typu A (Botox®) z najlepszą terapią standardową (BSC, *Best Standard Care*) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz UP) uwzględniono koszty pośrednie (koszty utraconej produktywności).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty horyzont czasowy odzwierciedla korzyści wynikające z zastosowania BTX podczas terapii (maksymalnie 5 podań BTX zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [10]) oraz w okresie około roku po zakończeniu leczenia.

W związku z pismem nr OT.4231.12.2021.MG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT w tym zakresie, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono horyzont czasowy analizy równy czasowi obserwacji w badaniach klinicznych, wynoszący 56 tygodni (24 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej + 32 tygodnie fazy przedłużonej).

2.7. Efekty zdrowotne

Dla porównania skuteczności BTX ze skutecznością BSC wykorzystano dane o efektywności interwencji w postaci macierzy przejścia między danymi stanami zdrowia, zaimplementowane w oryginalnym modelu. Autorzy oryginalnego modelu dysponowali surowymi danymi z badań PREEMPT [5–8].

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego baz informacji medycznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

Jako że stosowane interwencje nie wpływają bezpośrednio na śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, do modelowania przeżycia uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny. Najbardziej aktualne tablice trwania życia dotyczą roku 2019.

2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty BTX,
- koszty podania leku,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii,
- koszty związane ze stanem zdrowia (koszty hospitalizacji, koszty tryptanów),
- koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz rekomendowany w ramach wytycznych AOTMiT, w obrębie, którego nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych (stopa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych) (scenariusz DYS).

2.11. Korekta połowy cyklu

Długość cyklu w modelu (12 tygodni) umożliwia dobre odwzorowanie schematu dawkowania toksyny botulinowej typu A, które zakłada dawkowanie leku w odstępach 12 - tygodniowych. Biorąc pod uwagę fakt, że koszty związane ze stosowaniem BTX stanowią najistotniejszą część analizy z punktu widzenia kosztochłonności porównywanych interwencji, nie uwzględniono korekty połowy cyklu zgodnie z założeniami oryginalnego modelu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). 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 progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 (3 x 51 838 zł) [11].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. 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 probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek startowy) przyjęto rozkład normalny,
- dla wybranych parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia oraz dla przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1] rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla początkowego rozkładu pacjentów między stany zdrowia oraz dla prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia przyjęto rozkład Dirichleta; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby z wektora wylosowanego z tego rozkładu sumują się do 1;
- dla parametrów odpowiadających za zużycie zasobów tj. liczbę hospitalizacji, liczbę opakowań tryptanów, liczbę utraconych godzin pracy przyjęto rozkład normalny.

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości dla odsetków, proporcji i prawdopodobieństw p wyznaczono wartości odchylenia standardowego (SD), przy założeniu rozkładu zero-jedynkowego wzorem $\sqrt{p(1-p)}$. W celu wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie odchylenia standardowego zastosowano ogólną formułę $SE = SD/\sqrt{N}$, gdzie N to liczebność próbki szacowanego parametru. W przypadku, gdy nie było możliwości oszacowania wartości błędu standardowego przyjęto jego wartość na poziomie 10% wartości średniej modelowanego parametru.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- dawkowania,
- zużycia zasobów,
- użyteczności.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W oryginalnym modelu parametry opisujące charakterystykę początkową pacjentów uwzględniają:

- średni wiek pacjentów,
- odsetek kobiet – parametr wpływający na śmiertelność populacji;
- bazowa liczba dni z bólem głowy w ciągu 28 dni w postaci rozkładu pacjentów pomiędzy poszczególne stany zdrowia uwzględnione w modelu.

Charakterystyki początkowe populacji w zakresie średniego wieku i odsetka kobiet zaczerpnięto z badań klinicznych PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2 [5–8] zgodnie z oryginalnym modelem. Dane określone zostały na podstawie całkowitej populacji ogólnej w obu badaniach, niezależnie od stosowanej interwencji. W poniższej tabeli przedstawiono wartości wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa pacjentów na podstawie badań PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2

Parametr	Grupa BTX	BSC	Wartość w analizie
Liczba pacjentów	688	696	-
Wiek [lata]	41,1	41,5	41,3
Odsetek kobiet [%]	87,9	85,2	86,4%

Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stany zdrowia, zdefiniowane jako liczba dni z bólem głowy w ciągu 28 dni, przyjęto zgodnie z wartościami z oryginalnego modelu; wykorzystano dane dotyczące populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi. W poniższej tabeli przedstawiono początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stany zdrowia.

Tabela 3.
Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stany zdrowia

3.2. Śmiertelność naturalna

W analizie do modelowania śmiertelności wykorzystano dane dotyczące populacji ogólnej Polski.

W celu określenia 12-tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu pacjenta w zależności od wieku w danym momencie wykorzystano dane na temat śmiertelności naturalnej w populacji Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2019 (najnowsze dostępne dane) [12].

Korzystając z rozkładu płci w populacji docelowej (rozdział 3.1) oraz danych GUS wyznaczono średnie cykliczne prawdopodobieństwo zgonu. Szczegóły zaprezentowano w pliku obliczeniowym do niniejszej analizy na zakładce *Life Table*.

3.3. Efektywność interwencji

W celu porównania efektywności BTX i BSC wykorzystano macierze przejścia zaimplementowane w oryginalnym modelu otrzymanym od Zamawiającego. Macierze te określono na podstawie surowych danych z badań PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2 [5–8] (zaimplementowanych w modelu globalnym [9]). W niniejszej analizie wykorzystano macierze dla populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (zgodnie z definicją populacji docelowej niniejszej analizy) [redacted]

Macierze przejścia uwzględniają możliwość pozostania w danym stanie, przejścia do innego stanu lub przerwania leczenia.

W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane macierze przejścia dla analizowanych interwencji.

Tabela 4.

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

HA – ból głowy, ang. *headache*

Tabela 5.

		T	T	T	T	T	T	T
■								

HA – ból głowy, ang. *headache*

Tabela 6.

		T	T	T	T	T	T	T
■								

HA – ból głowy, ang. *headache*

Tabela 7.

		T	T	T	T	T	T	T
■								

HA – ból głowy, ang. *headache*

Tabela 8.

		T	T	T	T	T	T	T
I								

HA – ból głowy, ang. *headache*

Tabela 9.

		T	T	T	T	T	T	T
I								

HA – ból głowy, ang. *headache*

3.3.1. Przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi

[Redacted text block]

3.3.2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematycznie przeszukanie doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedną publikację Hollier-Hann 2020 [13], w której przedstawiono metodykę i wyniki aktualizacji analizy opłacalności BTX w leczeniu bólów głowy. Dodatkowo w ramach przeszukania analiz ekonomicznych odnaleziono publikację Batty 2013 [14] w której przedstawiono metodykę i wyniki oryginalnej analizy opłacalności BTX.

W oryginalnym modelu (publikacja Batty 2013 [14]) wykorzystano użyteczności wyznaczone metodą pośrednią na podstawie wyników z badań PREEMPT. W badaniach PREEMPT zbierano dane dotyczące jakości życia według kwestionariusza MSQ (*Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire*). W badaniach nie zastosowano żadnego ogólnego kwestionariusza oceny jakości życia, zatem wartości uzyskane dla kwestionariusza MSQ wymagały zmapowania. Wyniki uzyskane dla kwestionariusza MSQ zostały zmapowane do EQ-5D przy użyciu algorytmu opublikowanego w publikacji Gillard 2012 [15]. W badaniu Gillard 2012 wykorzystano informacje uzyskane z *The International Burden of Migraine Study* (IBMS) – międzynarodowej, przekrojowej internetowej ankiety przeprowadzonej w okresie od lutego 2009 do kwietnia 2009 roku w 9 krajach (Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, Tajwan oraz USA). Szczegółową metodykę przeprowadzonego mapowania przedstawiono w analizie ekonomicznej będącej częścią wniosku refundacyjnego o objęcie refundacją produktu leczniczego Botox® (zlecenie 337/2013), którą otrzymano od Zamawiającego [16]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zastawiono uzyskane za pomocą mapowania użyteczności w populacji pacjentów którzy wcześniej otrzymali trzy lub więcej terapii profilaktycznych. W opcji 1 przedstawiono rzeczywiste

użyteczności otrzymane w wyniku mapowania, w opcji 2 przedstawiono użyteczności z uśrednioną wartością dla dwóch stanów z największą liczbą BG w miesiącu.

Tabela 10.
Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie Batty 2013 oraz w analizie ze zlecenia 337/2013

W aktualizacji analizy Batty 2013 z roku 2019, której wyniki zostały przedstawione w publikacji Hollier-Hann 2020 [13], wykorzystano wartości użyteczności bezpośrednio z danych EQ-5D zebranych w badaniu REPOSE [17]. Badanie REPOSE to europejskie, otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne i nieinterwencyjne badanie. W ramach badania pacjenci otrzymywali BTX co około 12 tygodni, zgodnie z praktyką kliniczną i charakterystyką produktu leczniczego. Pacjenci byli obserwowani przez 24 miesiące od rozpoczęcia leczenia BTX. Wyniki zostały zebrane na początku badania oraz podczas każdej wizyty związanej z podaniem leku, zbierane wyniki dotyczyły m.in. kwestionariusza EQ-5D. Badaniem objęto 633 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę BTX. Wyniki EQ-5D podzielono na kategorie według liczby dni z bólem głowy zgodnie ze stanami zdrowia w modelu, a użyteczności obliczono przy użyciu zestawu norm brytyjskich. Ponieważ REPOSE było nieinterwencyjnym badaniem obserwacyjnym dotyczącym stosowania BTX w rzeczywistej praktyce klinicznej, w modelu zastosowano te same wartości użyteczności do ramienia BTX i BSC. Założono, że nie ma korzyści ze stosowania BTX poza zmniejszeniem liczby dni bólu głowy w ciągu 28 dni, co jest założeniem konserwatywnym. Jak wskazują autorzy analizy Hollier-Hann 2020 [13], badanie REPOSE stanowi alternatywne źródło danych dotyczących użyteczności, które jest oparte na dużej liczbie obserwacji, w którym dane EQ-5D zostały zebrane bezpośrednio. Pozwala to uniknąć wprowadzenia „szumu” przez zastosowanie algorytmu mapowania z MSQ do EQ-5D, wykorzystanego w publikacji Batty 2013 i eliminuje brak monotoniczności.

W poniżej tabeli zastawiono wartości użyteczności wykorzystane i przedstawione w analizie Hollier-Hann 2020 na podstawie badania REPOSE.

Tabela 11.
Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie Hollier-Hann 2020

Oprócz trzech omówionych powyżej zestawów użyteczności, dodatkowo w dostarczonym przez Zamawiającego modelu analizy ekonomicznej zaprezentowano użyteczności na podstawie badania IBMS (*The International Burden of Migraine Study*). Wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania IBMS

W analizie podstawowej uwzględniono wartości wykorzystane w najnowszej odnalezionej analizie ekonomicznej, publikacji Hollier-Hann 2020, otrzymane na podstawie badania REPOSE. Dane EQ-5D w badaniu zostały zebrane bezpośrednio, zatem nie było konieczności przeprowadzania dodatkowych obliczeń (mapowania). Dodatkowo dane w publikacji pochodzą z badania obserwacyjnego, o dużej liczbie obserwacji. Pozostałe zestawy użyteczności zostały przetestowane w ramach analiz wrażliwości (scenariusze U). W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wykorzystanych danych (Tabela 13).

Tabela 13.
Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie – podsumowanie

Scenariusz analizy	Źródło danych	Uwaga
Analiza podstawowa	Hollier-Hann 2020 [13]	Wartości na podstawie badanie REPOSE
Analiza wrażliwości I (scenariusz U1)	Batty 2013 [14]	Wartości z badań PREEMPT, uzyskane w wyn ku mapowanie MSQ na EQ-5D
Analiza wrażliwości II (scenariusz U2)	Model otrzymany od Zamawiającego	Wartości z badań PREEMPT, uzyskane w wyn ku mapowanie MSQ na EQ-5D, uśrednienie wartości dla dwóch stanów z największą liczbą dni z BG w miesiącu

Scenariusz analizy	Źródło danych	Uwaga
Analiza wrażliwości III (scenariusz U13)	Model otrzymany od Zamawiającego	Wartości na podstawie badanie IBMS

3.5. Zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli zastawiono wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [1].

Tabela 14.
Porównanie szczegółowego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC na podstawie badań PREEMPT

Punkt końcowy	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Szczegółowe AE związane z leczeniem^a					
Ból głowy	20/687 (3)	11/692 (2)	1,83 [0,88; 3,79]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd
Ból mięśni	18/687 (3)	2/692 (<1)	9,07 [2,11; 38,92]	NNH = 42 [27; 93]	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	15/687 (2)	5/692 (1)	3,02 [1,10; 8,27]	NNH = 68 [36; 502]	bd
Ból szyi	46/687 (7)	15/692 (2)	3,09 [1,74; 5,48]	NNH = 22 [14; 42]	bd
Ból w miejscu iniekcji	22/687 (3)	14/692 (2)	1,58 [0,82; 3,07]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Opadnięcie powieki	23/687 (3)	2/692 (<1)	11,58 [2,74; 48,94]	NNH = 32 [22; 60]	bd
Oslabienie mięśni	38/687 (6)	2/692 (<1)	19,14 [4,64; 79,02]	NNH = 19 [14; 26]	bd
Sztwywność mięśniowo-szkieletowa	16/687 (2)	5/692 (1)	3,22 [1,19; 8,75]	NNH = 62 [34; 318]	bd
Sztwywność mięśniowa	9/687 (1)	1/692 (<1)	9,07 [1,15; 71,36]	NNH = 85 [48; 371]	bd

a) Definiowane jako zdarzenia, które w opinii badacza mogły być spowodowane przez badany lek z uzasadnionym prawdopodobieństwem.

Zgodnie z analizą kliniczną w grupie leczonej BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową. Należy zaznaczyć, że większość odnotowywanych zdarzeń związanych z podawaniem BTX występowała rzadko i miała charakter łagodny i przemijający, a najczęściej obejmowały one opadnięcie powieki oraz ogniskowe zmiany w miejscu podania, takie jak ból i sztywność ostrzykiwanych mięśni. Dodatkowo wymienione zdarzenia niepożądane nie są kosztochłonne, zazwyczaj nie wymagają wizyt specjalistycznych ani przyjmowania leków. W związku z tym w niniejszej analizie, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu, nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.

3.6. Dawkowanie

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Botox [18], zalecana dawka toksyny botulinowej w leczeniu przewlekłej migreny wynosi od 155 do 195 jednostek po rekonstrukcji produktu leczniczego Botox wstrzykiwanego domięśniowo do 0,1 ml (5 jednostek) do 31, maksymalnie 39

miejsc. Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni. W poniższej tabeli wyszczególniono mięśnie wraz z zalecaną dawką (Tabela 15).

Tabela 15.
Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni

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

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

b) Dawka wstrzykiwana obustronnie

W badaniach klinicznych PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2 nie odnaleziono konkretnych informacji o rzeczywistej stosowanej dawce BTX. Jedynie w abstrakcie Aurora 2010 [19] podano informacje, że 53,9% podań było z dawką 155 j., nie podano jednak informacji, jakiej wielkości były pozostałe dawki.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.7.2. Koszty podania leku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.3. Koszt kwalifikacji i monitorowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

3.7.3.2. BSC

W analizie założono, że pacjenci leczeni BSC, rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym odbywają wizyty monitorujące u neurologa. Koszt jednorazowej wizyty oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *W11 Świadczenia specjalistycznego I typu* zgodnie z Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (przyjęto wycenę punktową obowiązującą od stycznia 2021 roku) [26]. Założono, że pacjent odbywa wizytę raz na 12 tygodni. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1 zł	44 zł

3.7.4. Inne koszty medyczne

3.7.4.1. Zużycie zasobów

Zgodnie z oryginalnym modelem w niniejszej analizie uwzględniono koszty hospitalizacji związanej z migreną oraz koszty nabycia tryptanów, które są uznawane za najskuteczniejszą grupę leków w przerywaniu silnych napadów migreny. Nie uwzględniono dodatkowych kosztów wizyt u lekarza POZ oraz konsultacji na izbie przyjęć, które uwzględniono w modelu oryginalnym, ponieważ sposób rozliczenia tych świadczeń (stawka kapitacyjna, ryczałt) nie jest uzależniony od liczby przeprowadzonych świadczeń.

Nie odnaleziono danych dotyczących zużycia zasobów w populacji polskiej. Odnaleziono dwie zagraniczne publikacje:

- Bloudek 2011 [27] w formie posteru, w której przedstawiono zużycie zasobów w populacji Szkocji w zależności od stanu zdrowia w jakim znajduje się pacjent, oraz
- Blumenfeld 2010 [28], w której przedstawiono wyniki ankiety dotyczącej m.in. zużycia zasobów wśród pacjentów z Australii, Kanady, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Tajwanu i Stanów Zjednoczonych, z podziałem na pacjentów z przewlekłą (≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu) oraz epizodyczną (< 15 dni z bólem głowy w miesiącu) migreną.

Dane z publikacji zestawiono w tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Zużycie zasobów wśród pacjentów z migreną

Stan zdrowia – dni z bólem głowy w miesiącu	Średnia liczba hospitalizacji		Średnia liczba podań tryptanów	
	Bloudek 2011	Blumenfeld 2010	Bloudek 2011*	Blumenfeld 2010
0 – 3	0,03	0,03	1,88	bd.
4 – 9	0,08	0,03	5,07	bd.
10 – 14	0,08	0,03	5,07	bd.
15 – 19	0,32	0,09	7,29	bd.
20 – 23	0,32	0,09	7,29	bd.
24 +	0,32	0,09	7,29	bd.

*wykorzystano wartości zaprezentowane w publikacji Batty 2013 [8] oraz Hollier-Hann 2019 [1] – dokładniejsze liczby w publikacji źródłowej niż (do 2 miejsc po przecinku)

W publikacji Batty 2013 [14] opisującej założenia oraz wyniki oryginalnego modelu, w przypadku średniej liczby hospitalizacji wykorzystano dane z publikacji Blumenfeld 2010, natomiast zużycie tryptanów zaczerpnięto z publikacji Bloudek 2011. Analogiczne założenia przyjęto w aktualizacji analizy Batty 2013 (publikacja Hollier-Hann 2019 [13]).

W niniejszej analizie zużycie tryptanów, ze względu na brak innych danych przyjęto zgodnie z publikacją Bloudek 2010. Średnią liczbę hospitalizacji zgodnie z oryginalnym modelem zaczerpnięto z publikacji Blumenfeld 2010, zaś w ramach analizy wrażliwości (scenariusz LH 1) przetestowano liczbę hospitalizacji zgodnie z publikacją Bloudek 2011 [27].

3.7.4.2. Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji pacjentów z migreną przyjęto jako średnią wartość jednostek hospitalizacji w grupie JGP: A59 – bóle głowy [29]. Średnią wartość jednostek hospitalizacji w grupie A59 w 2019 roku wynosiła 1 559,87 zł.

Tabela 23.
Koszt hospitalizacji

Nazwa grupy	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
A59 – bóle głowy	1 559,87 zł

3.7.4.3. Koszty tryptanów

Aktualnie żadna z substancji czynnych stosowanych w leczeniu migreny należąca do grupy tryptanów nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce, tym samym cały koszt nabycia substancji czynnej ponosi pacjent. Dawkowanie tryptanów w zależności od substancji określono na podstawie informacji na portalu Medycyna Praktyczna, w przypadku braku precyzyjnych informacji przeanalizowano odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych. Uwzględnione w analizie dawkowanie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Dawkowanie substancji należących do grupy tryptanów

Substancja	Dawka na epizod migrenowy przyjęta w analizie
Sumatryptan	2 x 50 mg
Almotryptan	2 x 12,5 mg
Zolmitryptan	2 x 2,5 mg
Eletryptan	2 x 40 mg

Cenę opakowania uzyskano na podstawie cen preparatów zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [30] (Tabela 25). Następnie na podstawie przyjętego dawkowania oszacowano koszt leczenia jednego epizodu migreny dla każdego opakowania. Koszt leczenia epizodu bólu migrenowego uwzględniony w analizie oszacowano jako średni koszt leczenia epizodu bólu migrenowego dla najtańszej substancji czynnej tj. sumatryptanu. W analizie założono, że koszt leczenia jednego epizodu bólu migrenowego wynosi 14,40 zł.

Tabela 25.
Koszt leków należących do grupy tryptanów

Substancja	Nazwa leku	Opakowanie (postać, dawka, zawartość)	Cena opakowania	Liczba mg w opakowaniu	Miligramy na epizod	Koszt leczenia epizodu
Sumatryptan	ApoMigra	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tab.	43,50 zł	600	100	7,25 zł
	ApoMigra	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tab.	11,50 zł	100	100	11,50 zł
	ApoMigra	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tab.	27,90 zł	300	100	9,30 zł
	Cinie 50	tabletki; 50 mg; 2 tab.	19,99 zł	100	100	19,99 zł
	Cinie 50	tabletki; 50 mg; 6 tab.	46,99 zł	300	100	15,66 zł

Substancja	Nazwa leku	Opakowanie (postać, dawka, zawartość)	Cena opakowania	Liczba mg w opakowaniu	Miligramy na epizod	Kosz leczenia epizodu
	Cinie 100	tabletki; 100 mg; 2 tab.	30,49 zł	200	100	15,25 zł
	Cinie 100	tabletki; 100 mg; 6 tab.	76,99 zł	600	100	12,83 zł
	Frmig	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tab.	18,80 zł	200	100	9,40 zł
	Frimig	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tab.	47,66 zł	600	100	7,94 zł
	Frimig	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tab.	15,60 zł	100	100	15,60 zł
	Frimig	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tab.	30,79 zł	300	100	10,26 zł
	Imigran	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tab.	31,58 zł	200	100	15,79 zł
	Imigran	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tab.	64,43 zł	600	100	10,74 zł
	Imigran	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tab.	18,94 zł	100	100	18,94 zł
	Imigran	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tab.	40,42 zł	300	100	13,47 zł
	Sumamigren	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tab.	45,43 zł	200	100	22,72 zł
	Sumamigren	tabletki powlekane; 100 mg; 6 tab.	57,02 zł	600	100	9,50 zł
	Sumamigren	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tab.	31,08 zł	100	100	31,08 zł
	Sumamigren	tabletki powlekane; 50 mg; 6 tab.	37,12 zł	300	100	12,37 zł
	Smigra 50	tabletki powlekane; 50 mg; 2 tab.	17,47 zł	100	100	17,47 zł
	Smigra 100	tabletki powlekane; 100 mg; 2 tab.	30,78 zł	200	100	15,39 zł
Średnia						14,40 zł
Almotryptan	Almozen	tabletki powlekane; 12,5 mg; 3 tab.	36,99 zł	37,5	25	24,66 zł
	Almozen	tabletki powlekane; 12,5 mg; 6 tab.	64,99 zł	75	25	21,66 zł
Średnia						23,16 zł
Zolmitryptan	Zolmiles	tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2,5 mg, 2 tab.	21,65 zł	5	5	21,65 zł
	Zolmiles	tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2,5 mg, 6 tab.	50,46 zł	15	5	16,82 zł
	Zolmiles	tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 2 tab.	34,54 zł	10	5	17,27 zł
	Zolmiles	tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 6 tab.	82,61 zł	30	5	13,77 zł

Substancja	Nazwa leku	Opakowanie (postać, dawka, zawartość)	Cena opakowania	Liczba mg w opakowaniu	Miligramy na epizod	Kosz leczenia epizodu
	Zolmitriptan STADA	tab.2,5 mg, 3 tab.	21,99 zł	7,5	5	14,66 zł
Średnia						16,83 zł
Eletryptan	Relpax	tab.40 mg, 2 tab.	43,43 zł	80	80	43,43 zł
Średnia cena za opakowanie						43,43 zł

Uwzględniono tylko leki w postaci tabletek

3.7.5. Koszty utraty produktywności

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym oszacowano efektywność kosztową toksyny botulinowej typu A przy uwzględnieniu kosztów utraconej produktywności (scenariusz UP).

Koszt te oszacowano w oparciu o utratę godzin pracy wynikającą z bólu głowy. Liczbę utraconych godzin pracy w zależności do stanu zdrowia określono na podstawie publikacji Bloudek 2011 [4]. Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Liczba utraconych godzin pracy w zależności od stanu zdrowia

Stan zdrowia – dni z bólem głowy w miesiącu	Liczba utraconych godzin pracy w okresie 12 tygodni
0 – 3	6,31
4 – 9	16,78
10 – 14	16,78
15 – 19	41,35
20 – 23	41,35
24 +	41,35

Koszt godziny pracy oszacowano na podstawie średniego przeciętnego wynagrodzenia w pierwszym, drugim oraz trzecim kwartale 2020 roku opublikowanych w komunikatach GUS [31–33] oraz średniej liczby godzin pracy w danych okresach. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w tabeli (Tabela 27). Oszacowany koszt godziny pracy wynosi 30,65 zł.

Tabela 27.
Koszt godziny pracy

Kwartał	Przeciętne wynagrodzenie w miesiącu	Średnia liczba godzin pracy w miesiącu	Koszt godziny pracy
I	5 331,47 zł	168	31,73 zł
II	5 024,48 zł	165,3	30,39 zł
III	5168,93 zł	173,3	29,82

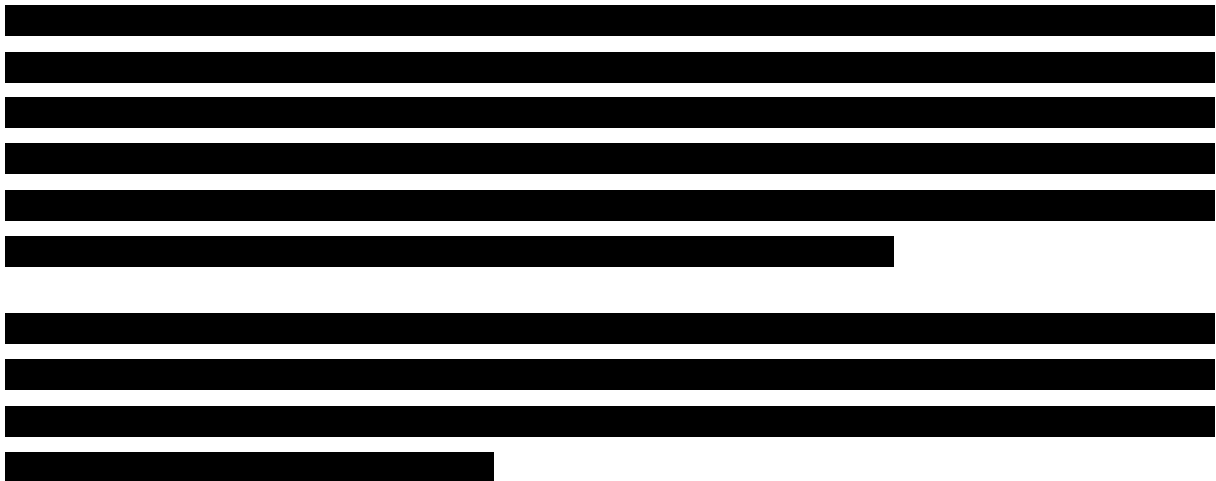
Kwartał	Przeciętne wynagrodzenie w miesiącu	Średnia liczba godzin pracy w miesiącu	Koszt godziny pracy
		Średni koszt godziny pracy	30,65 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Zasada działania

Analizę oparto o model Markowa, uwzględniający 12 stanów zdrowia, które odpowiadają liczbie dni z bólem głowy w miesiącu oraz trzynasty stan pochłaniający – zgon.

Na początku symulacji pacjenci zostają przypisani do jednego ze stanów zdrowia zdefiniowanego jako przewlekła migrena, zgodnie z wyjściową liczbą dni z bólem głowy u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 3 wcześniejsze terapie profilaktyczne zgodnie z badaniem PREEMPT. W kolejnych cyklach pacjenci przechodzą między zadanymi stanami zdrowia lub przerywają leczenie zgodnie z macierzami przejścia zaimplementowanymi w modelu. W modelu uwzględniono śmiertelność naturalną, która zależy od wieku pacjentów.



4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 28).

Tabela 28.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Structure	Prezentacja graficzna struktury modelu zaimplementowanego w analizie.
Controls	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Base case inputs	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów w analizie deterministycznej, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Controls”.
Treatment cost	Zestawienie danych kosztowych interwencji i komparatora wykorzystane w analizie.
MM_Comp_Mtech	Modelowanie efektów oraz kosztów dla komparatora.
MM_Botox_Mtech	Modelowanie efektów oraz kosztów dla BTX.
Simulations	Arkusz służący do generowania wyników PSA.
PSA Inputs	Arkusz wyświetlający wartości parametrów w analizie PSA.
Selected Inputs	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów wykorzystane w analizie (deterministyczne lub PSA).
Data store	Arkusz z zestawieniem wszystkich dostępnych macierzy przejścia w zależności od wyboru populacji analizy – macierze na podstawie szczegółowych wyników badania PREEMPT.
Life Tables	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia o charakterystyce populacji docelowej.
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
CE Plane	Graficzne przedstawienie wyników analizy PSA.
Results	Wyniki analizy deterministycznej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

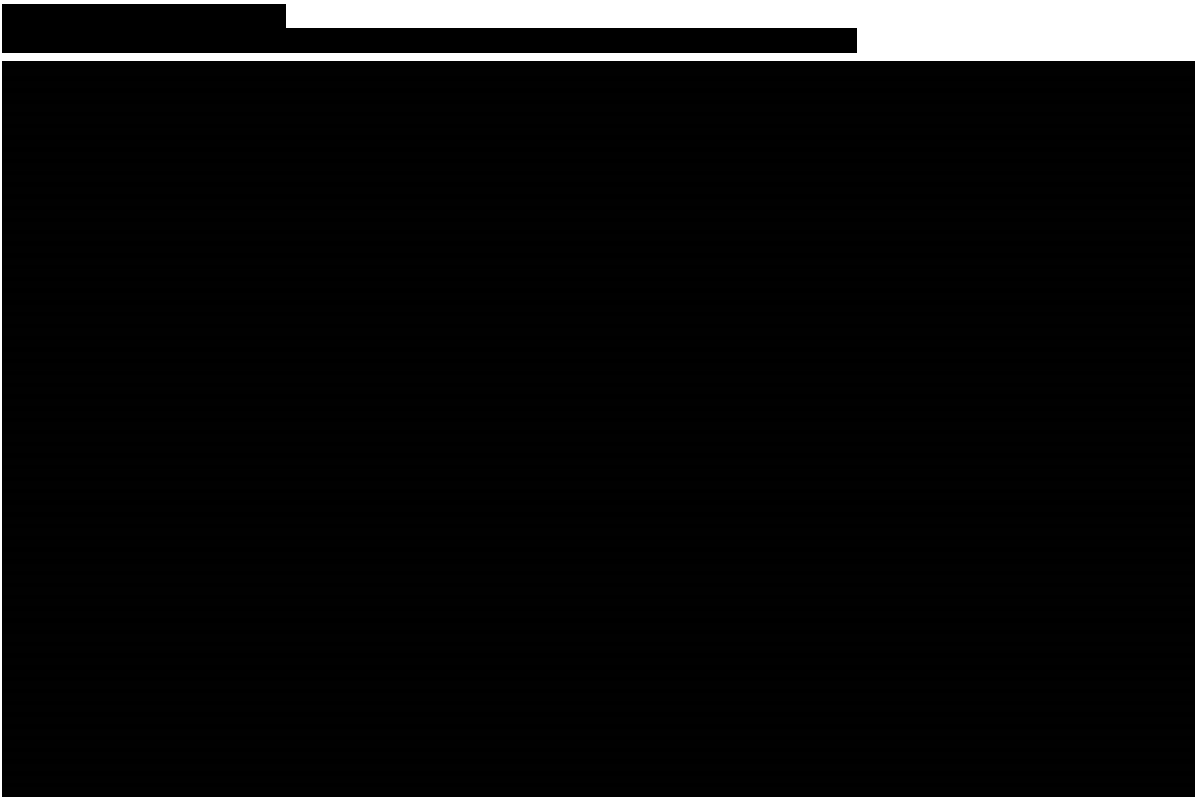
[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wraz z przyjętymi wartościami (Tabela 34).

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

6.2. Wyniki

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

[Redacted content]

7. Walidacja

7.1. 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. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników modelu skonstruowanego na potrzeby niniejszej analizy z wynikami innych modeli ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (opisany szczegółowo w aneksie – A.2.1).

W niniejszym rozdziale opisano odnalezione analizy ekonomiczne (zestawione w formie tabelarycznej w aneksie – A.3) z wyszczególnieniem tych publikacji, które obejmowały interwencje pokrywające się ze schematami uwzględnionymi w niniejszej analizie, co umożliwiło walidację wyników modelu. Należy zaznaczyć, że wszystkie odnalezione analizy bazowały na modelu globalnym dostosowywanym w niniejszej analizie.

Publikacja Hansson - Hedblom 2020 [34] jest analizą kosztów – użyteczności dla szwedzkiej i norweskiej populacji pacjentów z przewlekłą migreną. Oceniano efekty zdrowotne BTX w porównaniu do placebo. Modelowanie przeprowadzono na tym samym modelu, przy wykorzystaniu tych samych danych klinicznych, co w niniejszej analizie. W populacji szwedzkiej uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 3%, natomiast w populacji norweskiej na poziomie 4%. W analizie uwzględniono 10 – letni horyzont czasowy. Wyniki uzyskane na podstawie niniejszego modelu są zbieżne z wynikami analizy Hansson - Hedblom 2020 [34].

Tabela 37.
Wyniki analizy Hansson - Hedblom 2020 [34] – walidacja konwergencji

Analiza	QALY		
	BTX	BSC	BTX vs BSC
Porównanie z wynikami dla populacji szwedzkiej			
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%, 10-letni horyzont)	■	■	■

Analiza	QALY		
	BTX	BSC	BTX vs BSC
Hansson - Hedblom 2020	5,711	5,488	0,223
Porównanie z wynikami dla populacji norweskiej			
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 4%, 10 letni horyzont)	■	■	■
Hansson - Hedblom 2020	5,480	5,264	0,216

W publikacji Hollier-Hann 2020 [13] przedstawiono wyniki analizy kosztów – użyteczności w populacji zgodniej z populacją niniejszej analizy, przy uwzględnieniu tego samego komparatora tj. placebo. Modelowanie zostało przeprowadzone na tym samym modelu ekonomicznym przy wykorzystaniu tych samych danych klinicznych, co w niniejszej analizie. Uwzględniono 3,5% dyskontowanie dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki uzyskane na podstawie niniejszego modelu są zbieżne z wynikami analizy Hollier-Hann 2020 [13], co potwierdza założenie, że przyjęta śmiertelność nie ma wpływu na otrzymane wyniki.

Tabela 38.
Wyniki analizy Hollier-Hann 2020 [13] – walidacja konwergencji

Analiza	QALY		
	BTX	BSC	BTX vs BSC
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3,5%)	■	■	■
Hollier-Hann 2020	1,21	1,13	0,07

Kolejną analizą kosztów – użyteczności odnaniezoną w ramach przeprowadzonego przeszukania jest publikacja Ruggeri 2014 [35], porównująca efekty zdrowotne BTX w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z przewlekłą migreną we Włoszech. Analiza została przeprowadzona na tym samym modelu ekonomicznym co niniejsza analiza, przy wykorzystaniu tych samych danych klinicznych, z uwzględnieniem 2 – letniego horyzontu czasowego, brak jest danych dotyczących przyjętych stóp dyskontowych. W analizie wykorzystano zmapowane użyteczności z badań PREEMPT. Wyniki uzyskane na podstawie niniejszego modelu są zbieżne z wynikami analizy Ruggeri 2014 [35].

Tabela 39.
Wyniki analizy Ruggeri 2014 [35] – walidacja konwergencji

Analiza	QALY		
	BTX	BSC	BTX vs BSC
Niniejsza analiza (użyteczności na podstawie badań PREEMPT)	■	■	■
Ruggeri 2014	1,34	1,24	0,09

W publikacji Batty 2013 [14] jest pierwotną analizą, która powstała w oparciu o oryginalny model ekonomiczny. Analiza została przeprowadzona w populacji Wielkiej Brytanii wśród dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną. Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 3,5%, w analizie wykorzystano zmapowane użyteczności z badań PREEMPT. Wyniki uzyskane na podstawie niniejszego modelu są zbieżne z wynikami analizy Batty 2013 [14].

Tabela 40.
Wyniki analizy Batty 2013 [14] – walidacja konwergencji

Analiza	QALY		
	BTX	BSC	BTX vs BSC
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3,5%, użyteczności na podstawie badań PREEMPT)	■	■	■
Batty 2013	1,30	1,20	0,09

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono poprzez porównanie oszacowanej średniej częstości dni z bólem głowy kohorty pacjentów z modelu z częstością obserwowaną w badaniach klinicznych PREEMPT [5–8]. Do walidacji wykorzystano dane otrzymane od klienta dotyczące średniej liczby dni z bólem głowy w danych stanie oraz odsetek pacjentów w danym stanie w danym punkcie czasowym. Wykorzystane dane zestawiono w tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Dane wykorzystane do walidacji zewnętrznej

	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Na podstawie danych z powyższej tabeli oszacowano wartości otrzymane w modelu, które następnie porównano z wynikami badań klinicznych (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki walidacji zewnętrznej

Wyniki wskazują, że struktura modelu dobrze odzwierciedla wpływ leczenia na zmiany częstości dni z bólem głowy w modelowanej kohorcie pacjentów.

8. Podsumowanie i wnioski

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Ograniczenia

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia zasobów (hospitalizacje, zużycie tryptanów, utracone godziny pracy). Do modelu wstawiono dane brytyjskie z ankiety IBMS wśród chorych na migrenę. Rzeczywiste zużycie zasobów w populacji polskiej może się różnić od tego w populacji brytyjskiej.
 - W analizie nie uwzględniono kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, jednak biorąc pod uwagę, że pojawiające się zdarzenia niepożądane nie są kosztochłonne, zazwyczaj nie wymagają wizyt specjalistycznych, ani przyjmowania leków, dodatkowo mają charakter łagodny i przemijający, założenie to nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox®) w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*), rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym, u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów – użyteczności, gdzie wnioskowanie oparto o wartość współczynnika ICUR.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy dostosowano model oryginalny dostarczony przez Zamawiającego. Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów (w tym zmiany sposobu naliczania wybranych kosztów), śmiertelności naturalnej oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Ponadto model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4]. [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z analizą kliniczną w grupie leczonej BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową. Należy zaznaczyć, że większość odnotowywanych zdarzeń związanych z podawaniem BTX występowała rzadko i miała charakter łagodny i przemijający, a najczęściej obejmowały one opadnięcie powieki oraz ogniskowe zmiany w miejscu podania, takie jak ból i sztywność ostrzykiwanych mięśni. Dodatkowo wymienione zdarzenia niepożądane nie są kosztochłonne, zazwyczaj nie wymagają wizyt specjalistycznych ani przyjmowania leków. W związku z tym w niniejszej analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.

[REDACTED]

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza kliniczna. Toksyna botulinowa typu A (Botox) w profilaktyce migreny przewlekłej. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Toksyna botulinowa typu A (Botox) w profilaktyce migreny przewlekłej. HTA Consulting 2020.
3. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/> (27.10.2020).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (27.10.2020).
5. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. (2011) OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 51(9):1358–1373.
6. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener H-C, Brin MF. (2010) OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 50(6):921–936.
7. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton R, Diener H, Brin M. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalgia* 30(7):793–803.
8. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, Silberstein S, Brin M. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalgia* 30(7):804–814.
9. Model globalny - plik Excel „BOTOX_CM_CEM”.
10. Projekt programu lekowego - Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: G43).
11. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). 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-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (18.11.2020).
12. GUS - Baza demograficzna. Tablice trwania życia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (28.10.2020).
13. Hollier-Hann G, Curry A, Onishchenko K, Akehurst R, Ahmed F, Davies B, Keyzor I. (2020) Updated cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA for the prevention of headache in adults with chronic migraine who have previously received three or more preventive treatments in the UK. *J Med Econ* 23(1):113–123.
14. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, Lipton RB, Sullivan SD. (2013) The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ* 16(7):877–887.
15. Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. (2012) Mapping from Disease-Specific Measures to Health-State Utility Values in Individuals with Migraine. *Value in Health* 15(3):485–494.
16. Dworakowska D, Golicki D, Niewada M. (2013) Toksyna botulinowa typu A w profilaktyce przewlekłej migreny. Analiza ekonomiczna. Health Quest.
17. on behalf of the REPOSE Principal Investigators, Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P. (2019) An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* 20(1):26.
18. Charakterystyka produktu leczniczego Botox.
19. Aurora SK, Dodick DW, Blumenfeld A, DeGryse RE, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: Safety and Tolerability of the Effective Treatment Paradigm in the PREEMPT Clinical Program.
20. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, Porqueres E, Herrero S, Iglesias F, Guerrero AL. (2016) Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain* 17(1):112.

21. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, Smith T, Lambru G. (2018) Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol* 25(8):1069–e83.
22. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, Pini LA. (2017) Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. *Front. Neurol.* 8:586.
23. Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, Jukic R. (2019) Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. *J Headache Pain* 20(1):81.
24. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl,7246.html>.
25. Zarządzenie Nr 196/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962020dgl,7273.html>.
26. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (15.10.2020).
27. Bloudek LM, Hansen RN, Liu L, Batty AJ, Varon SF, Lipton RB, Sullivan SD. Health Resource Utilization and Costs for Migraineurs in Scotland.
28. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, Goadsby P, Lipton R. (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 31(3):301–315.
29. Statystyki JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (15.10.2020).
30. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/> (15.10.2020).
31. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 12 maja 2020 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w pierwszym kwartale 2020 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-pierwszym-kwartale-2020-roku,271,28.html> (20.10.2020).
32. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 11 sierpnia 2020 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w drugim kwartale 2020 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-drugim-kwartale-2020-roku,271,29.html> (20.10.2020).
33. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 10 listopada 2020 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w trzecim kwartale 2020 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-trzecim-kwartale-2020-roku,271,30.html>.
34. Hansson-Hedblom A, Axelsson I, Jacobson L, Tedroff J, Borgström F. (2020) Economic consequences of migraine in Sweden and implications for the cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA (Botox) for chronic migraine in Sweden and Norway. *J Headache Pain* 21(1):99.
35. Ruggeri M. (2014) The cost effectiveness of Botox in Italian patients with chronic migraine. *Neurol Sci* 35 Suppl 1:45–47.
36. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (27.10.2020).
37. Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/337/AW/Botox_CM_AEK_2014_02.pdf (4.12.2020).
38. Schoenbrunner AR, Khansa I, Janis JE. (2020) Cost-Effectiveness of Long-Term, Targeted OnabotulinumtoxinA versus Peripheral Trigger Site Deactivation Surgery for the Treatment of Refractory Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg* 145(2):401e–406e.
39. Giannouchos TV, Mitsikostas D-D, Ohsfeldt RL, Vozikis A, Koufopoulou P. (2019) Cost-Effectiveness Analysis of Erenumab Versus OnabotulinumtoxinA for Patients with Chronic Migraine Attacks in Greece. *Clin Drug Investig* 39(10):979–990.
40. CADTH Common Drug Review. *Pharmacoeconomic Review Report: OnabotulinumtoxinA (Botox)*. 2019.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel









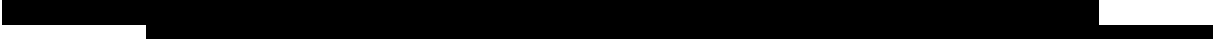

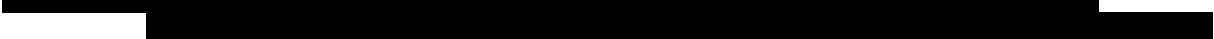



Tabela 1.	Koszt preparatu Botox®	16
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa pacjentów na podstawie badań PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2.....	20
Tabela 3.	Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stany zdrowia.....	20
		
		
		
		
		
Tabela 10.	Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie Batty 2013 oraz w analizie ze zlecenia 337/2013	25
Tabela 11.	Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie Hollier-Hann 2020.....	25
Tabela 12.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania IBMS	26
Tabela 13.	Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie – podsumowanie	26
Tabela 14.	Porównanie szczegółowego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC na podstawie badań PREEMPT	27
Tabela 15.	Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni	28
Tabela 16.	Dawkowanie BTX w badaniach RWD.....	28
Tabela 17.	Jednorazowa dawka BTX – wartości w analizie	29
Tabela 18.	Koszt preparatu Botox®	29
Tabela 19.	Koszt podania toksyny botulinowej.....	30
		
Tabela 21.	Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym	31
Tabela 22.	Zużycie zasobów wśród pacjentów z migreną.....	32
Tabela 23.	Koszt hospitalizacji	33
Tabela 24.	Dawkowanie substancji należących do grupy tryptanów	33
Tabela 25.	Koszt leków należących do grupy tryptanów	33
Tabela 26.	Liczba utraconych godzin pracy w zależności od stanu zdrowia	35
Tabela 27.	Koszt godziny pracy	35
Tabela 28.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	38
Tabela 29.	Wyniki oceny klinicznej.....	39
		
		
		
		
		
		
		
		
Tabela 37.	Wyniki analizy Hansson - Hedblom 2020 [34] – walidacja konwergencji.....	48
Tabela 38.	Wyniki analizy Hollier-Hann 2020 [13] – walidacja konwergencji	49
Tabela 39.	Wyniki analizy Ruggeri 2014 [35] – walidacja konwergencji.....	49

Tabela 40.	Wyniki analizy Batty 2013 [14] – walidacja konwergencji	50
Tabela 41.	Dane wykorzystane do walidacji zewnętrznej.....	50
Tabela 42.	Wyniki walidacji zewnętrznej	51
Tabela 43.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	62
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 50.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej interwencji	72
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed – toksyna botulinowa typu A.....	72
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane – toksyna botulinowa typu A.....	72
Tabela 53.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: AOTMiT oraz ISPOR	73
Tabela 54.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z przewlekłą migreną	75
Tabela 55.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)	75
Tabela 56.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	77

Spis wykresów

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

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	13
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla toksyny botulinowej w leczeniu przewlekłej migreny	74
Rysunek 3.	Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłą migreną	76

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 43.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 Rozdz. A.1.1
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.3 Rozdz. 6 Rozdz. A.1.2 Rozdz. A.1.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
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. 5
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 Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział	
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	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	Rozdz. 5
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.6	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.1	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 3	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5 Rozdz. 5	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	

Wymaganie	Rozdział
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.2.1 Rozdz. A.2.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Table]

[Redacted]

[Redacted]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [36]. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów. Do kolejnej fazy weryfikacji włączono tylko te publikacje, które spełniały przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w niniejszym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – Botox (toksyna botulinowa typu A) • Populacja pacjentów z przewlekłą migreną, • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż Botoks (toksyna botulinowa typu A),

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wraz z liczbą odnalezionych pozycji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed – toksyna botulinowa typu A

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic AND migrain	6 579
#2	(Search economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis)	1 147 405
#3	model	3 917 352
#4	botox	9 998
#5	onabotulinumtoxinA	9 609
#6	botulinum toxin type A	10 019
#7	#4 OR #5 OR #6	10 275
#8	(#1 AND (#2 OR #3) AND #7)	57
Data przeszukania: 11.12.2020		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 57 pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano 11 pozycji, z czego 4 zostały odrzucone na podstawie analizy pełnych tekstów.

Dodatkowo pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, przeszukano bazę Cochrane. Wykorzystaną strategię przeszukania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane – toksyna botulinowa typu A

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic AND migrain	154

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	(Search economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis)	59 768
#3	model	92 341
#4	botox	957
#5	onabotulinumtoxinA	1 032
#6	botulinum toxin type A	3 032
#7	#4 OR #5 OR #6	3 685
#8	(#1 AND (#2 OR #3) AND #7)	10
Data przeszukania: 11.12.2020		

W bazie Cochrane zostało odnalezionych 10 pozycji. Żadna z nich nie została uwzględniona w dalszej analizie.

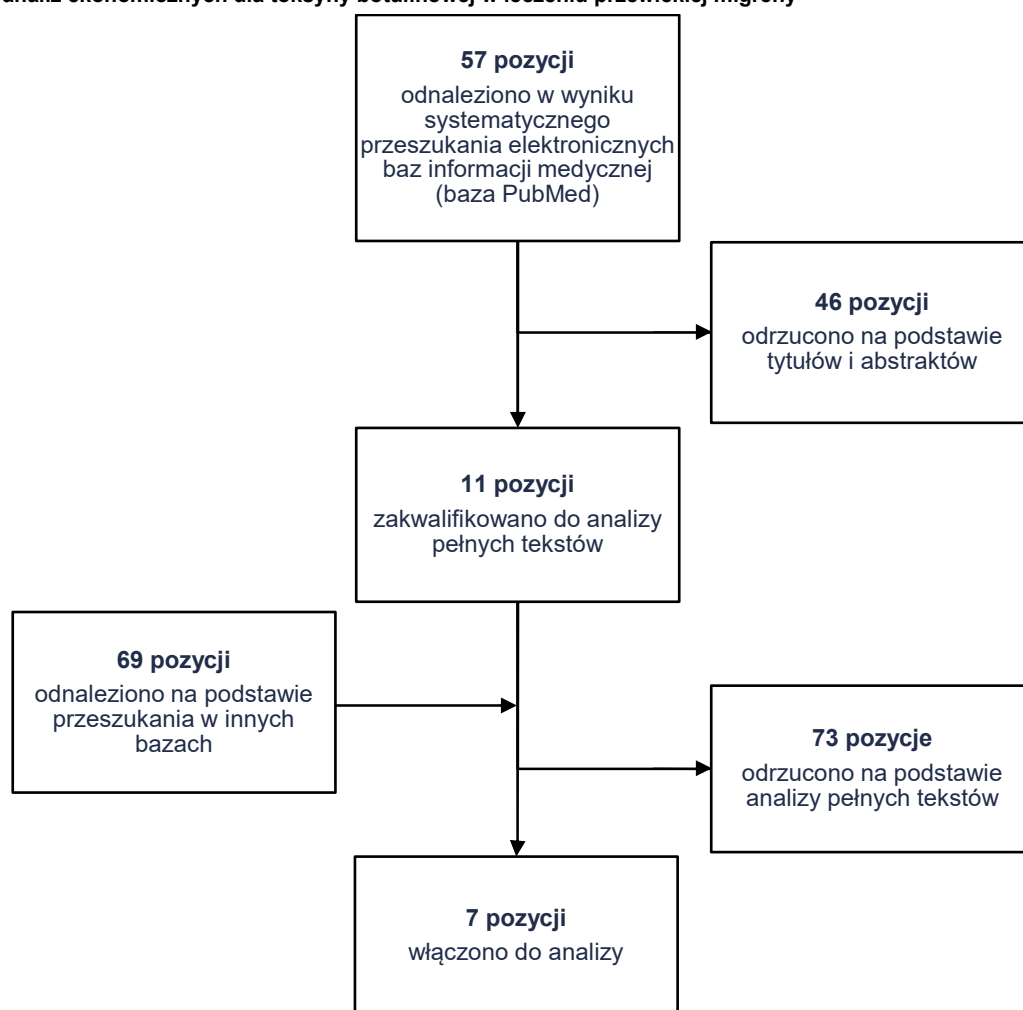
Ponadto przeprowadzono przeszukiwanie na stronach AOTMiT oraz ISPOR (Tabela 53), gdzie łącznie odnaleziono 59 pozycji (w tym powtarzające się tytuły). Żadna z odnalezionych publikacji nie została uwzględniona w dalszej analizie (na stronie AOTMiT odnaleziono analizę ekonomiczną „*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny*” [37], jednak wyniki w opublikowanej wersji zostały zaczerpnięte).

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: AOTMiT oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników	
		AOTMiT	ISPOR
#1	botox	4	12
#2	toksyna botulinowa	3	-
#3	onabotulinumtoxinA	-	20
#4	botulinum toxin type A	-	20

Łącznie odnaleziono 126 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), z czego 7 doniesień naukowych zakwalifikowano do dalszej analizy. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla toksyny botulinowej w leczeniu przewlekłej migreny



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji, w których raportowano użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z przewlekłą migreną dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) [36]. Uwzględniono również analizy ekonomiczne, w których możliwe było ustalenie pierwotnego źródła odnotowanych wartości użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, a także strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z przewlekłą migreną

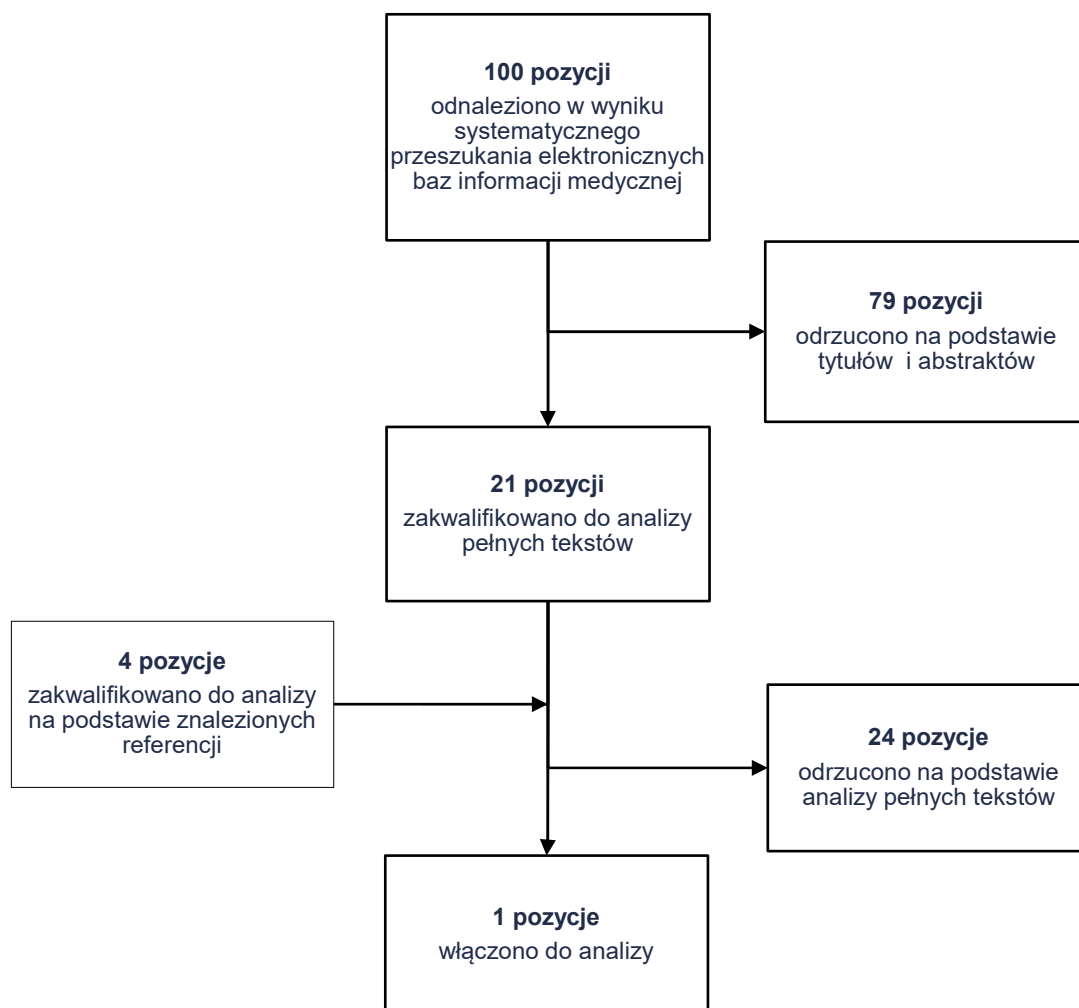
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z przewlekłą migreną; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu,

Tabela 55.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	chronic AND migrain	6549
#2	SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	101928
#3	#1 AND #2	100
Data przeszukania: 11.12.2020		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 100 publikacji, które spełniały kryteria włączenia i wykluczenia. W kolejnym etapie na podstawie analizy tytułów i abstraktów odrzucono 79 publikacji. Spośród 21 pełnych tekstów włączonych do dalszej analizy zakwalifikowano 1 publikację. Ponadto na podstawie referencji z wyszukanych doniesień włączono do analizy 4 publikacje, jednak żadna z nich nie spełniała stawianych kryteriów. Poniżej zaprezentowano schemat selekcji publikacji włączonych do analizy (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłą migreną



A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 56.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Hansson - Hedblom 2020 [34]	Pacjenci z przewlekłą migreną	Botox vs placebo	model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	10 lat, 12 tygodni	Szwecja, Norwegia,	<p>Szwecja QALY Botox:5,711 placebo: 5,488, Botox vs placebo: 0,223 ICER: €18 506</p> <p>Norwegia QALY Botox:5,480 placebo: 5,264, Botox vs placebo: 0,216 ICER: €19 954</p>	koszty i efekty zdrowotne: Szwecja: 3%, Norwegia: 4%
Hollier-Hann 2020 [13]	pacjenci dorośli z przewlekłą migreną otrzymujący wcześniej trzy lub więcej terapii profilaktycznych	onabotulinumtoxinA vs placebo	model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	2 lata, 12 tygodni	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	<p>QALY onabotulinumtoxinA: 1,21, placebo: 1,13, onabotulinumtoxinA vs placebo: 0,07, ICER: £16 306/QALY</p>	koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
Schoenbrunner 2020 [38]	Pacjenci z przewlekłą migreną	onabotulinumtoxinA vs chirurgiczna deaktywacja punktów wyzwalających	model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	dożywotni, 3 miesiące	USA, perspektywa społeczna	<p>QALY onabotulinumtoxinA vs: 6,34 chirurgiczna deaktywacja punktów wyzwalających: 7,06 onabotulinumtoxinA vs chirurgiczna deaktywacja punktów wyzwalających: -0,72 Wynik Dominacja chirurgicznej deaktywacji nad Botoxem po 113 cyklach</p>	b.d.

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Giannouchos 2019 [39]	pacjenci z przewlekłą migreną	erenumab vs onabotulinumtoxinA	drzewo decyzyjne,	1 rok, 1 miesiąc	Grecja, perspektywa płatnika publicznego i społeczna	QALY Erenumab vs onabotulinumtoxinA: 0,017, ICER perspektywa płatnika publicznego: €231 554 perspektywa społeczna: €218 870	b.d.
Ruggeri 2014 [35]	pacjenci z przewlekłą migreną	Botox vs placebo	model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	2 lata, 12 tygodni	Włochy, perspektywa płatnika publicznego oraz społeczna	QALY Botox: 1,34, placebo: 1,24, Botox vs placebo: 0,09 ICER perspektywa płatnika publicznego: €9 407/QALY perspektywa społeczna: €815/QALY	b.d.
Batty 2013 [14]	dorośli pacjenci z przewlekłą migreną	Botox vs placebo	model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	2 lata, 12 tygodni	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	QALY Botox: 1,30, placebo: 1,20, Botox vs placebo: 0,09, ICER: £15 028	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
CADTH 2019 [40]	dorośli pacjenci z przewlekłą migreną	onabotulinumtoxinA vs placebo (BSC)	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	3 lata, 12 tygodni	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	QALY Botox: 1,87, BSC: 1,77, Botox vs BSC: 0,10, ICUR: \$34 407/QALY	b.d.