

# **Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa  
Lipiec 2013

**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34,  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Allergan Sp. z o.o.  
Aleje Jerozolimskie 94  
00-807 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>7</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>8</b>
2.1 Populacja .....	8
2.2 Perspektywa analizy .....	8
2.3 Horyzont czasowy.....	8
2.4 Technika analityczna.....	8
2.5 Komparatory.....	8
2.6 Model .....	9
2.7 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia.....	11
2.8 Warunki zaprzestania terapii.....	13
2.9 Użyteczność.....	14
2.10 Koszty.....	17
2.10.1 Koszty programu lekowego .....	17
2.10.2 Koszty komparatora .....	18
2.10.3 Inne koszty medyczne.....	18
2.10.4 Koszty utraty produktywności .....	22
2.11 Dyskontowanie.....	23
2.12 Walidacja modelu .....	23
2.13 Analiza wrażliwości .....	24
<b>3 WYNIKI</b> .....	<b>26</b>
3.1 Scenariusz podstawowy.....	26
3.2 Analiza wrażliwości .....	27
<b>4 Dyskusja</b> .....	<b>31</b>
4.1 Metody i wyniki .....	31
4.2 Ograniczenia analizy.....	32
4.3 Wyniki innych analiz ekonomicznych .....	33

<b>5</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>37</b>
6.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	37
6.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności .....	42
6.3	Dane kosztowe .....	48
6.4	Prawdopodobieństwo zgonu.....	48
6.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	50
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>53</b>
	<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>55</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>56</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
EQ-5D	kwestionariusz do oceny jakości życia ang. <i>EuroQol 5 Dimension</i>
ERG	Evidence Review Group
GUS	Główny Urząd Statystyczny
BG	ból głowy
HIT-6	kwestionariusz dotyczący bólów głowy (ang. <i>Headache Impact Test</i> )
HR	hazard względny
IBMS	akronim badania ang. <i>The International Burden of Migraine Study</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
JGP	system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
MSQ	Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny (ang. <i>Migraine Specific Quality of Life Questionnaire</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PREEMPT	akronim program klinicznego w którego skład wchodziły dwa badania kliniczne toksyny botulinowej typu A (ang. <i>Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej profilaktyki migreny przewlekłej za pomocą toksyny botulinowej typu A (BOTOX®, Allergan).

### Metody

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki analizy z perspektywy społecznej.

Koszty leczenia oszacowano za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę. Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących populacji polskiej a także polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych na podstawie danych zamieszczonych na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ). Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeprowadzono walidację modelu.

### Wyniki

[Redacted content]

### Wnioski

[Redacted content]

### Słowa kluczowe

toksyna botulinowa typu A, BOTOX®, migrena przewlekła, analiza użyteczności kosztów

## 1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej profilaktyki migreny przewlekłej za pomocą toksyny botulinowej typu A (BOTOX®, Allergan) w ramach programu lekowego.

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci cierpiący na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej, z których co najmniej 8 stanowią dni z bólem o charakterze migrenowym).
<b>Interwencja</b>	Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®, Allergan) dawkowana zgodnie z zarejestrowanym schematem
<b>Komparator</b>	Doraźne leczenie migreny przewlekłej
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• koszty medyczne</li><li>• lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li><li>• inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR)</li></ul>

## 2 METODY

### 2.1 Populacja

Populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających następujące kryterium włączenia do programu lekowego profilaktycznego leczenia bólów głowy w przebiegu migreny przewlekłej: udokumentowane próby leczenia co najmniej 3 lekami o różnym mechanizmie działania [np.: przeciwpadaczkowy (np. topiramate, kwas walproinowy), przeciwdepresyjny (np. amitryptylina), bloker kanału wapniowego (np. flunarazyna), beta-bloker (np. propranolol)], zgodnie z zalecanym dawkowaniem i przez okres odpowiedni do stwierdzenia braku skuteczności (min. 3 miesiące dla jednej terapii).<sup>1</sup>

Średni wiek populacji – 42 lata przyjęto za badaniami PREEMPT.<sup>2,3,4</sup>

### 2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej (płatnika publicznego i pacjenta). Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) zostały uwzględniane w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

### 2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego. Model umożliwił przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego (maksymalnie 20 lat), jednak horyzont powyżej 2 lat nie jest rekomendowany ze względu na niepewność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności profilaktyki. Przyjęty horyzont czasowy ma odzwierciedlać korzyści wynikające z zastosowania leczenia podczas terapii (maksymalnie około roku) oraz w okresie roku po zakończeniu leczenia.

### 2.4 Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

### 2.5 Komparatory

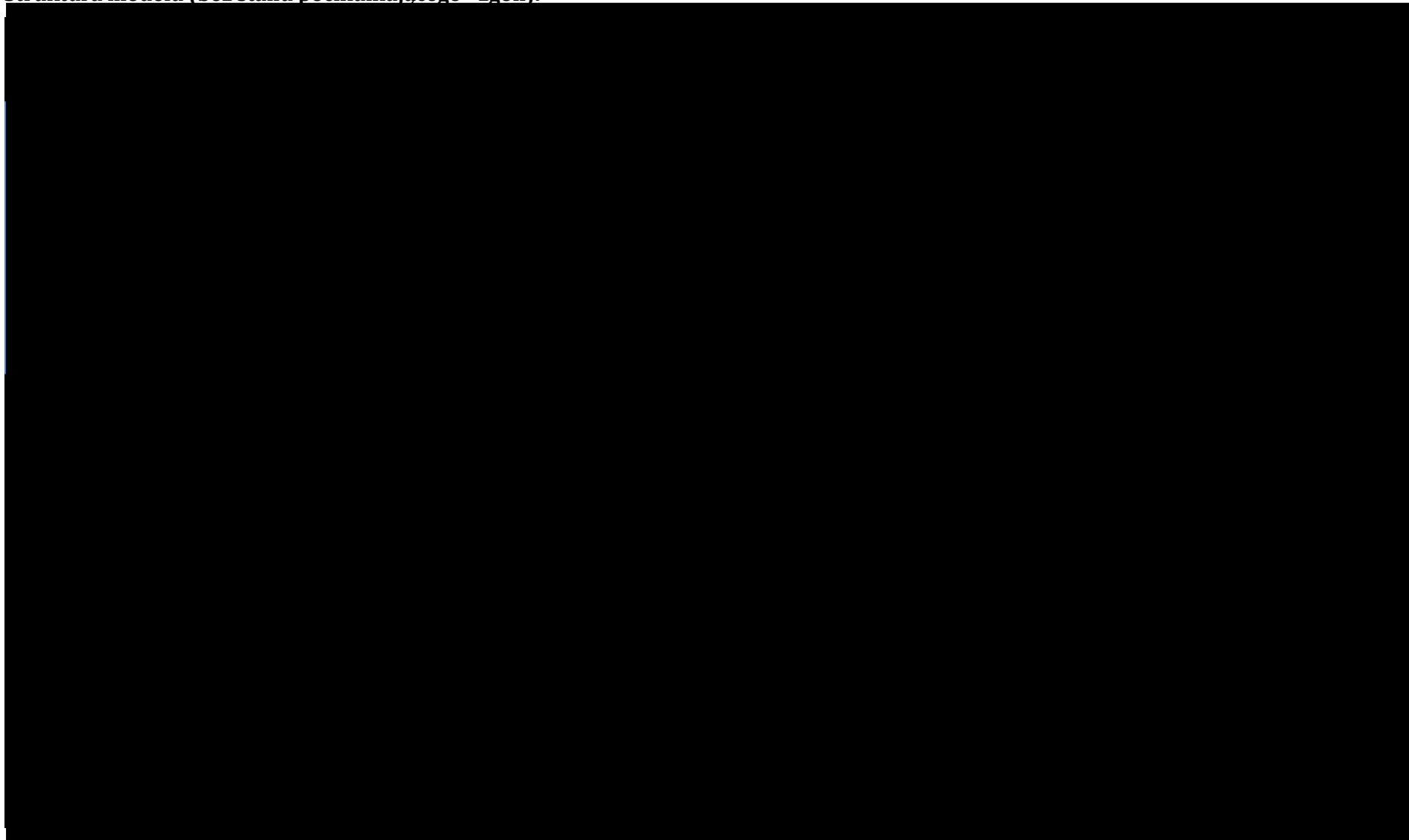
W modelu porównano toksynę botulinową typu A z brakiem profilaktyki, tj. z leczeniem doraźnym. Uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego.<sup>5</sup>



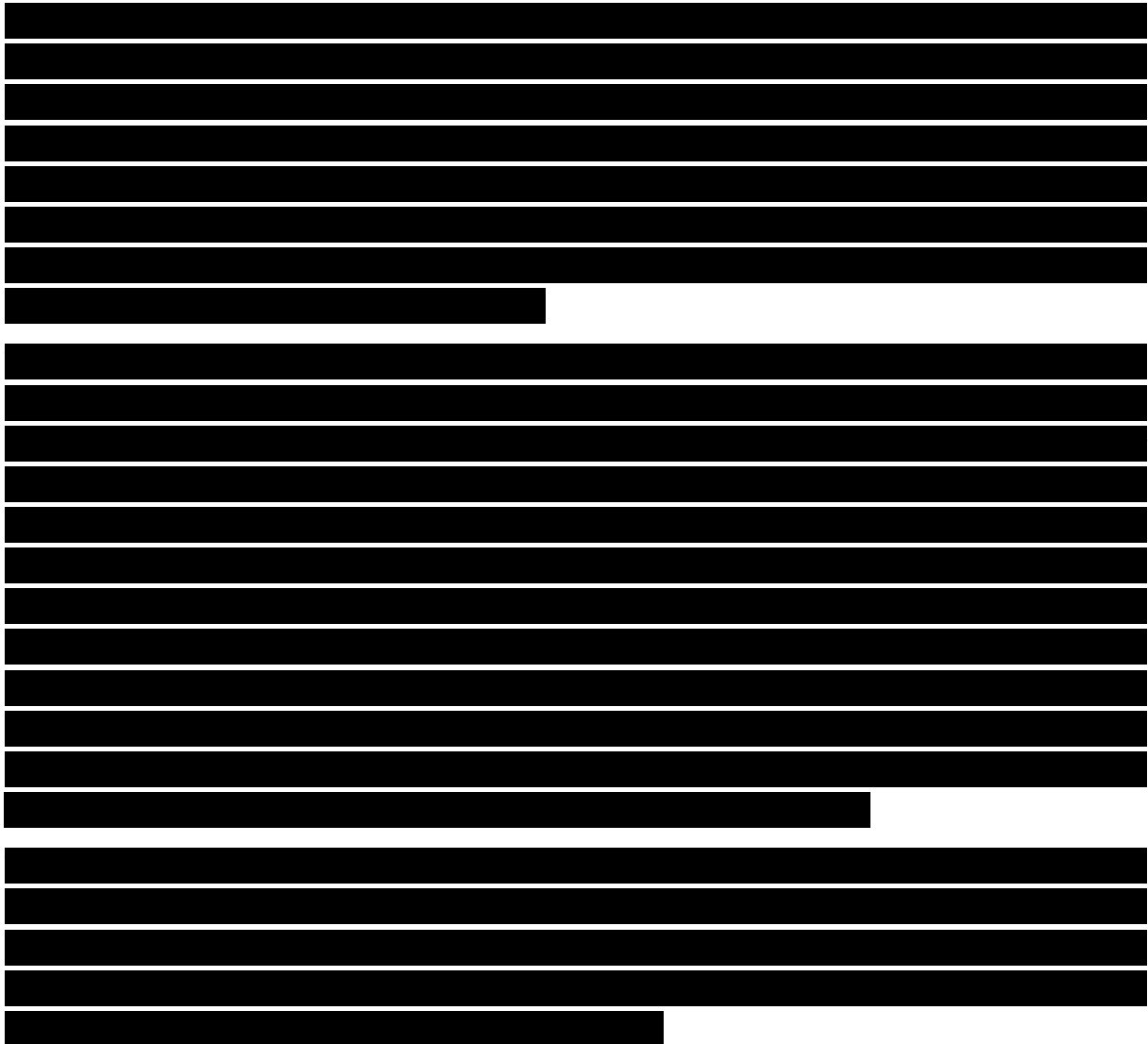
## **2.6 Model**

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

**Ryc. 1**  
**Struktura modelu (bez stanu pochłaniającego - zgon).**



## 2.7 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia



**Tab. 2**  
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu ekonomicznym migreny przewlekłej.





\* miesiąc = 28 dni

Po wystąpieniu zaprzestania leczenia pacjentom modelowany był tak jak pacjent otrzymujący tylko doraźne leczenie.

Prawdopodobieństwo zgonu było takie samo dla każdego z cykli modelu i zostało określone na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dla populacji ogólnej.<sup>6</sup>

## 2.8 Warunki zaprzestania terapii

W modelu dopuszczono zaprzestanie terapii toksyną botulinową typu A z trzech przyczyn:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **2.9 Użyteczność**

Założono, że do modelu zostaną wprowadzone wartości użyteczności o największej wiarygodności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





## 2.10 Koszty

Koszty stanu zdrowia są zdeterminowane zużyciem i kosztem jednostkowym. Koszt całkowity to koszt stanów zdrowia pomnożony przez liczbę pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia. W kolejnych podrozdziałach zamieszczono opis kosztów, które należało wprowadzić do modelu.

### 2.10.1 Koszty programu lekowego

[Redacted text block]

koszt fiołki zamieszczono w Tab. 4.

#### Tab. 4

[Redacted table content]

#### *Koszty podania*

[Redacted text block]

[Redacted content]

### 2.10.2 Koszty komparatora

[Redacted content]

### 2.10.3 Inne koszty medyczne

W modelu uwzględniono koszty porad u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), hospitalizacji, konsultacji na izbie przyjęć, nabycia tryptanów.

[Redacted content]

Dane o zużyciu w okresie 12 tygodni zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 7

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

Koszt konsultacji na izbie przyjęć

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

#### 2.10.4 Koszty utraty produktywności

Elementem analizy wrażliwości był wariant, w którym oszacowano efektywność kosztową profilaktyki migreny po uwzględnieniu kosztów utraty produktywności.

[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]

## 2.11 Dyskontowanie

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

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

## 2.12 Walidacja modelu

### Walidacja wewnętrzna

[Redacted text]

### Walidacja konwergencji

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Walidacja zewnętrzna

[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]

### 2.13 Analiza wrażliwości

Zaplanowano wykonanie analizy wrażliwości poprzez zmianę następujących założeń i wartości:

- stóp dyskontowych zgodnie z wytycznymi AOTM;

[Redacted text block]



[Redacted text block]

### 3 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



The image shows a large table with a black border and a black background. The table contains a grid of white and black cells. The grid is approximately 10 columns wide and 15 rows high. Some cells contain black rectangular blocks of varying sizes, which appear to be redactions or placeholders. The overall structure is that of a data table or a form with a complex layout of visible and hidden content.

[Redacted header information]

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

## **4.2 Ograniczenia analizy**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

### 4.3 Wyniki innych analiz ekonomicznych

[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]

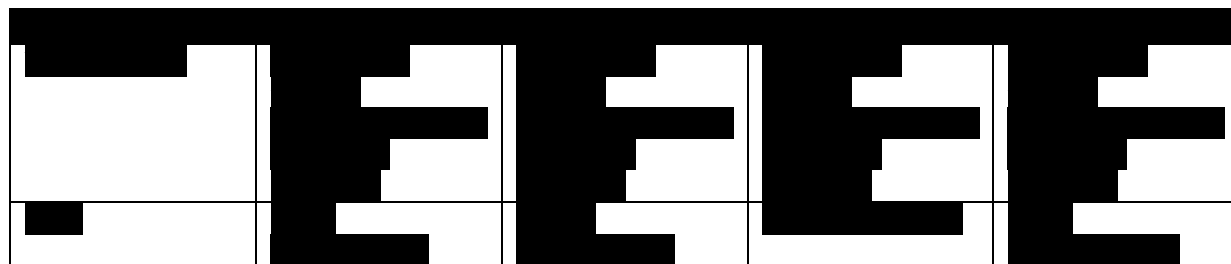
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



## **5 WNIOSKI**

[REDACTED]

## 6 ANEKS

### 6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej:

- MEDLINE (PubMed): do 08.05.2013
- EMBASE (embase.com): do 08.05.2013
- Cochrane Library: do 08.05.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego ■■■■. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 23, Tab. 24). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Nie stosowano ograniczeń językowych.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ■■■■. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

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

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniająca koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	chorzy z migreną przewlekłą
<i>Rodzaj interwencji:</i>	toksyna botulinowa typu A
<i>Porównanie:</i>	Inne metody leczenia
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	brak

Tab. 25 przedstawia listę publikacji zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 26 przedstawia listę publikacji odrzuconych z przeglądu analiz ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów.

**Tab. 22**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, w bazie MEDLINE ( ), na dzień 08.05.2013.**

1		470281
2		107063
3		5309
4		6141
5		5587
6		8770
7		18252
8		8342
9		128778
10		281045
11		20984
12		3007
13		16129
14		32094
15		305
16		10880
17		121339
18		15858
19		5730
20		4771
21		4116
22		8478
23		15174
24		727
25		99478
26		10183
27		18783
28		9901
29		3281
30		16146
31		1047186
32		5321
33		1709
34		330
35		12
36		331
37		1126
38		5935
39		19352
40		19357
41		1280
42		503
43		25718

44	[REDACTED]	25718
45	[REDACTED]	42

**Tab. 23**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, w bazie EMBASE ([REDACTED]), na dzień 08.05.2013.**

1	[REDACTED]	349207
2	[REDACTED]	194977
3	[REDACTED]	137
4	[REDACTED]	9045
5	[REDACTED]	12958
6	[REDACTED]	1857
7	[REDACTED]	124955
8	[REDACTED]	312350
9	[REDACTED]	20774
10	[REDACTED]	4767
11	[REDACTED]	14027
12	[REDACTED]	32543
13	[REDACTED]	2263
14	[REDACTED]	8573
15	[REDACTED]	146727
16	[REDACTED]	24279
17	[REDACTED]	7874
18	[REDACTED]	8647
19	[REDACTED]	6505
20	[REDACTED]	8237
21	[REDACTED]	17045
22	[REDACTED]	505
23	[REDACTED]	114824
24	[REDACTED]	10293
25	[REDACTED]	17998
26	[REDACTED]	51177
27	[REDACTED]	506947
28	[REDACTED]	22607
29	[REDACTED]	1475920
30	[REDACTED]	10888
31	[REDACTED]	2119
32	[REDACTED]	324
33	[REDACTED]	44
34	[REDACTED]	410
35	[REDACTED]	1608
36	[REDACTED]	11158

37		34050
38		25929
39		36804
40		222

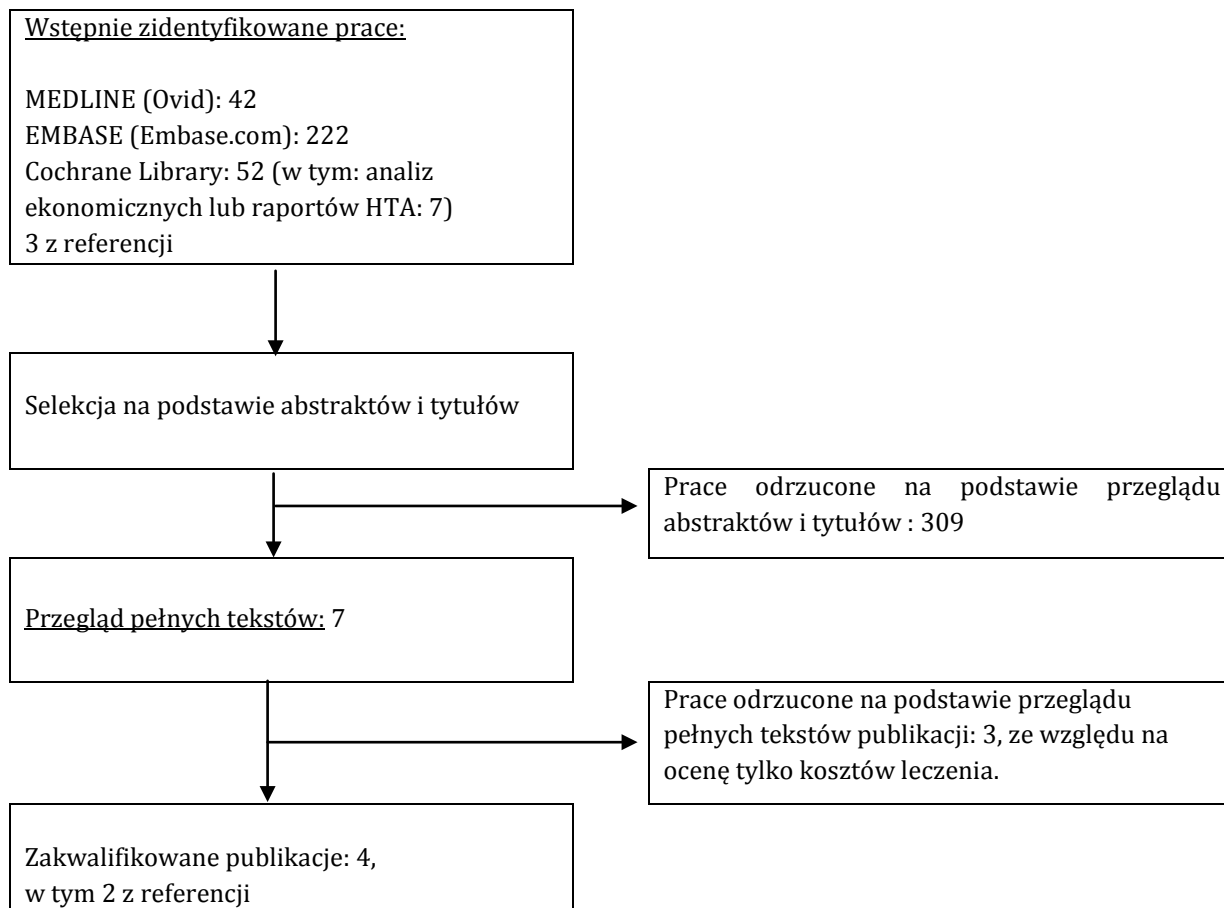
**Tab. 24**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, w bazie Cochrane na dzień 08.05.2013**

1		591
2		878
3		29
4		6
5		83
6		221
7		936
8		1582
9		1695
10		48
11		361
12		60
13		327
14		2683
15		2748
16		52
		3
		3
		39
		0
		4
		3



**Ryc. 2**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej (diagram QUOROM).**



**Tab. 25**  
**Odnalezione analizy ekonomiczne kwalifikujące się do włączenia zgodnie z kryteriami selekcji.**


**Tab. 26**  
**Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów.**


## 6.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 09.05.2013,
- Cochrane Library: do 10.05.2013.

Przeszukiwano również referencje z odnalezionych dokumentów. Dokonano przeglądu użyteczności zamieszczonych w bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (<https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>) poprzez wpisanie w wyszukiwarkę hasła *migraine* (10.05.2013).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ( ) a następnie sprawdzona przez drugiego ( ). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 49, Tab. 50). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie

maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z migreną zróżnicowane ze względu na częstość występowania bólu głowy.

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

Stan zdrowia:	odpowiadający występującemu w modelu
Populacja:	chorzy na migrenę
Stan publikacji:	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
Ograniczenia językowe:	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Założono, że do modelu zostaną wstawione wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu, jednocześnie, co miało zapewnić porównywalność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia). Dążono do tego, by wagi użyteczności były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru.

**Tab. 27**  
**Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia z modelu migreny przewlekłej w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 09.05.2013 r.**

1	[REDACTED]	5722
2	[REDACTED]	685
3	[REDACTED]	2447
4	[REDACTED]	1901
5	[REDACTED]	501
6	[REDACTED]	668
7	[REDACTED]	282
8	[REDACTED]	160
9	[REDACTED]	11667
10	[REDACTED]	26080
11	[REDACTED]	106379
12	[REDACTED]	3677
13	[REDACTED]	8704
14	[REDACTED]	3698

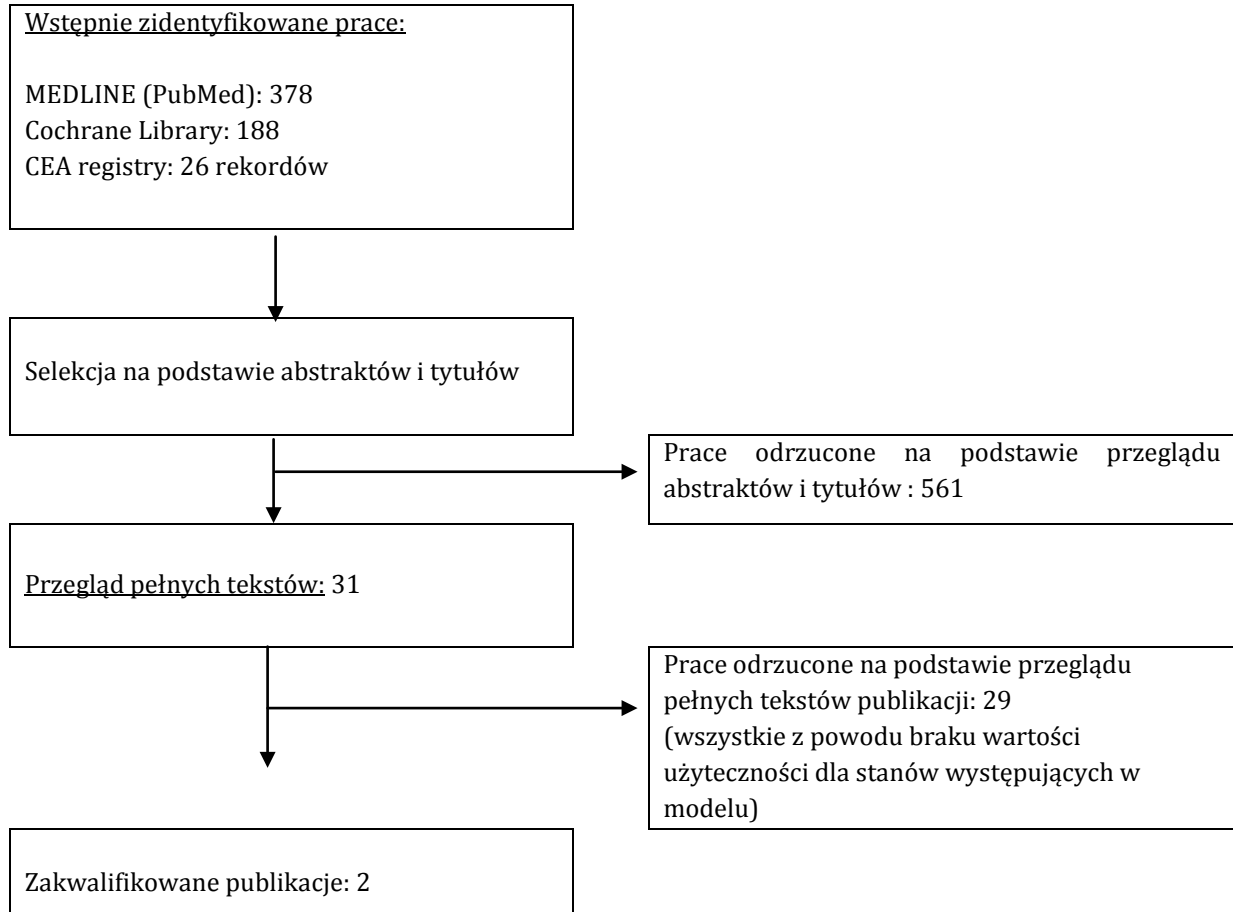
15		704
16		627
17		31
18		2220
19		154761
20		20310
21		26908
22		26910
23		378

**Tab. 28**

**Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia z modelu migreny przewlekłej w bazie Cochrane w dniu 10.05.2013 r.**

1		1795
2		121
3		436
4		453
5		270
6		45
7		7796
8		31
9		12332
10		6228
11		4580
12		4124
13		428
14		121
15		93
16		1179
17		787
18		31200
19		1582
20		1695
21		2683
22		2748
23		188
		20
		0
		161
		2
		0
		5

**Ryc. 3**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).**



**Tab. 29**  
**Odnalezione badania użyteczności zakwalifikowane do analizy.**

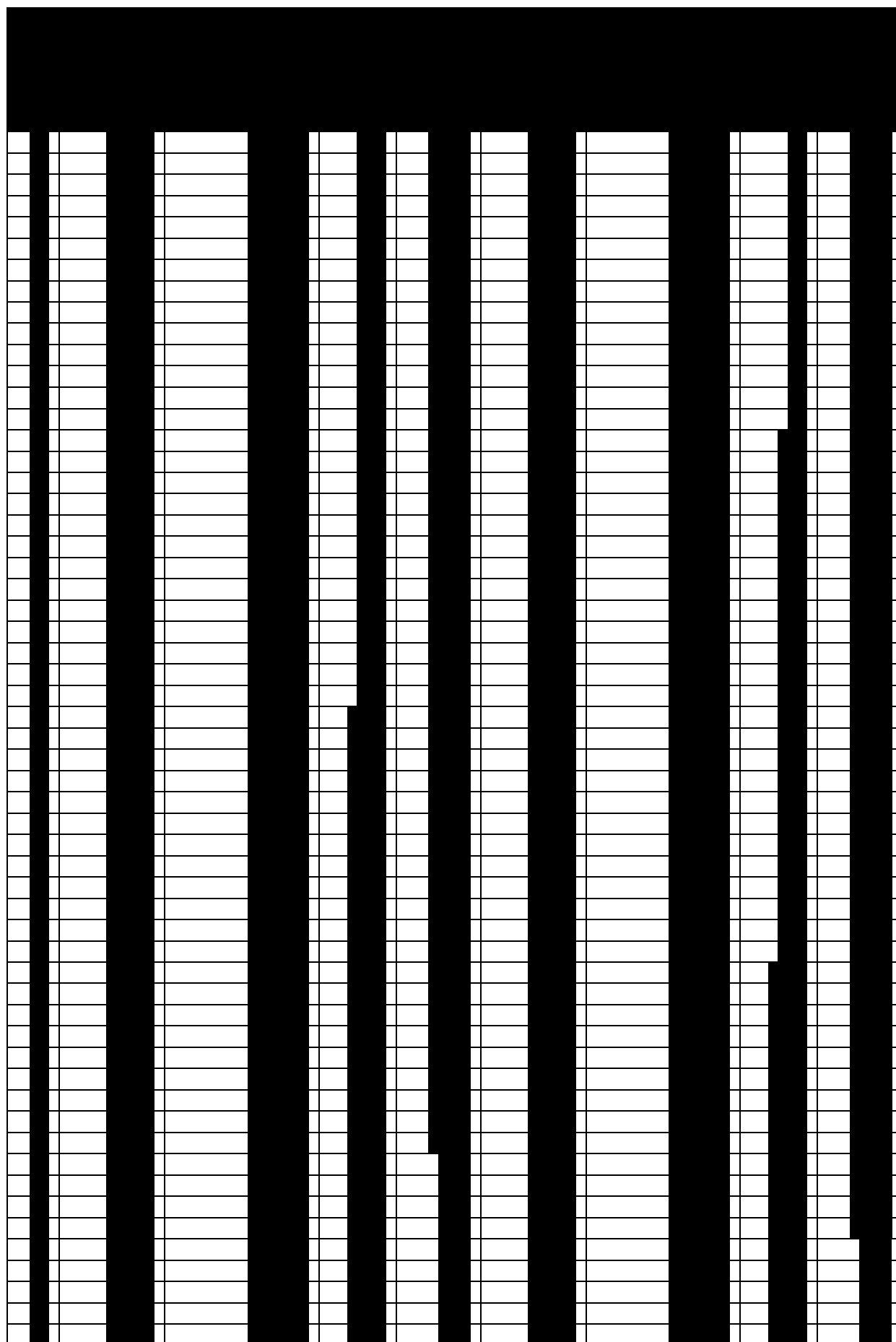

**Tab. 30**  
**Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów badań użyteczności.**









## 6.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 33

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

Wymaganie	Rozdział / Tabela/ Komentarz
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków za obwieszczeniem MZ z 24 czerwca 2013
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 6.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Tab. 15, Tab. 16
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Tab. 15, Tab. 16
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia	Tab. 17

tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dołączony do wniosku
<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
<b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>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> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.11
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.1
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.13
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	Rozdział 2.13
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Tab. 19, Tab. 20, Tab. 18
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	

<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	Rozdział 2.2
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks 6.1, 7.1
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	PIŚMIENNICTWO
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	PIŚMIENNICTWO

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	7
Tab. 2 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu ekonomicznym migreny przewlekłej.....	11
Tab. 3 Zestawy wartości użyteczności wykorzystane w analizie.....	16
Tab. 4 Cena preparatu BOTOX® na podstawie ceny zbytu netto z obwieszczenia MZ po uwzględnieniu 5% marży hurtowej i obowiązującego RSS.....	17
Tab. 5 Koszty podania toksyny botulinowej typu A.....	18
Tab. 6 Koszt wizyty u neurologa u pacjentów nieleczonych toksyną botulinową typu A.....	18
Tab. 7 Zużycie zasobów w trakcie 12 tygodni (1 cykl modelu).....	18
Tab. 8 Liczba podań tryptanów w miesiącu (UK IBMS).....	19
Tab. 9 Koszt leczenia epizodu bólu migrenowego tryptanami w zależności od stosowanego preparatu (na podstawie cen w aptece internetowej www.doz.pl stan na 08.05.2013).....	19
Tab. 10 Oszacowanie kosztu wizyty u lekarza POZ.....	20
Tab. 11 Koszt hospitalizacji pacjenta z migreną.....	22
Tab. 12 Liczba utraconych dni pracy w zależności od stanu zdrowia na podstawie badania IBMS.....	22
Tab. 13 Główne różnice pomiędzy analizą złożoną do NICE i analizą wykonywaną na potrzeby refundacji w programie leczenia migreny przewlekłej w Polsce.....	23
Tab. 14 Walidacja zewnętrzna modelu migreny przewlekłej.....	24
Tab. 15 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.....	26
Tab. 16 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.....	26
Tab. 17 Cena zbytu netto fiolki, dla której wartość ICUR nie przekracza progu efektywności kosztowej (3x PKB, 105 801 zł). Scenariusz podstawowy.....	26
Tab. 18 Cena zbytu netto fiolki, dla której wartość ICUR nie przekracza progu efektywności kosztowej (3x PKB, 105 801 zł). Scenariusz analizy wrażliwości.....	27
Tab. 19 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ.....	29
Tab. 20 Analiza wrażliwości: perspektywa połączona i perspektywa społeczna.....	30
Tab. 21 Podsumowanie opisu odnalezionych analiz ekonomicznych.....	34

Tab. 22 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 08.05.2013.....	38
Tab. 23 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, w bazie EMBASE (Embase.com), na dzień 08.05.2013.....	39
Tab. 24 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, w bazie Cochrane na dzień 08.05.2013 .....	40
Tab. 25 Odnalezione analizy ekonomiczne kwalifikujące się do włączenia zgodnie z kryteriami selekcji.....	42
Tab. 26 Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	42
Tab. 27 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia z modelu migreny przewlekłej w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 09.05.2013 r. ....	43
Tab. 28 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia z modelu migreny przewlekłej w bazie Cochrane w dniu 10.05.2013 r.....	44
Tab. 29 Odnalezione badania użyteczności zakwalifikowane do analizy. ....	45
Tab. 30 Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów badań użyteczności. ....	45
Tab. 31 Wycena punktu w poradni neurologicznej. ....	48
Tab. 32 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (Główny Urząd Statystyczny). ....	48
Tab. 33 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	50

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Struktura modelu (bez stanu pochłaniającego - zgon).....	10
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej (diagram QUOROM).....	41
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM). .....	45

## PIŚMIENNICTWO

- <sup>1</sup> Projekt programu lekowego. Profilaktyka przewlekłej migreny.
- <sup>2</sup> Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.
- <sup>3</sup> Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-14.
- <sup>4</sup> Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921-36.
- <sup>5</sup> Golicki D, Wójcik A, Niewada M. Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny. Analiza problemu decyzyjnego. *HealthQuest* 2013.
- <sup>6</sup> Główny Urząd Statystyczny. Tablica trwania życia 2011. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm) [dostęp 09.05.2013].
- <sup>7</sup> Rothrock JF, Andress-Rothrock D, Scanlon C, Weibelt S. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: long-term outcome. American Headache Society 53rd Annual Scientific Meeting, June 2011.
- <sup>8</sup> Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health*. 2012 May;15(3):485-94.
- <sup>9</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
- <sup>10</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 19/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r.
- <sup>11</sup> Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
- <sup>12</sup> Bloudek LM, Hansen RN, Liu L, Batty AJ, Varon SF, Lipton RB, Sullivan SD. Health Resource Utilization and Costs for Migraineurs in Scotland. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 16th Annual Conference, May 21-25, 2011, Baltimore, MD [PND32]
- <sup>13</sup> Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):301-15.
- <sup>14</sup> Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.
- <sup>15</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.



<sup>16</sup> Główny Urząd Statystyczny [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_14154\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14154_PLK_HTML.htm) [dostęp: 01.06.2013]

<sup>17</sup> Royle P, Cummins E, Walker C, Chong S, Kandala N, Waugh N. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine: a single technology assessment. Warwick Evidence, 2011.

<sup>18</sup> Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, Lipton RB, Sullivan SD. The cost effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ.* 2013 May 7.

<sup>19</sup> Ruggeri M, Carletto A, Marchetti M. PND42 Cost-effectiveness of onabotulinumtoxin-A for the prophylaxis of chronic migraine. *Value in Health* 2012;15:A553.

<sup>20</sup> Bloudek LM, Hansen RN, Sanderson JC, Kan L, Petrovic G, Varon SF, Sullivan SD. Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine in Canada. *Value in Health* 2013;16: A105.