

**Sativex® (THC + CBD) w łagodzeniu
objawów spastyczności o przebiegu
ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem
rozсіяnym**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

Lipiec 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 633 30 02

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Streszczenie

Analiza problemu

Sativex® to oparty na kanabinoidach lek w aerozolu, mający zastosowanie jako uzupełnienie stosowanych leczniczych środków przeciwspastycznych u pacjentów ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozсіяnego. Analiza bazująca na wynikach 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją wykazała, że Sativex® jest skutecznym lekiem redukującym spastyczność u pacjentów, u których wcześniejsze terapie nie przyniosły zadowalającego efektu. W badaniach tych zaobserwowano także skuteczność preparatu Sativex w zakresie łagodzenia innych objawów często towarzyszących spastyczności, takich jak zmniejszona motoryka/mobilność, zaburzenia snu czy pojawianie się bolesnych skurczów. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa pozwoliła natomiast na pozytywną ocenę profilu bezpieczeństwa leku Sativex®, ze względu na podobną częstość pojawiania się poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej Sativex, jak i w grupie przyjmującej placebo (pozostałe zdarzenia, choć niekiedy częstsze w grupie przyjmującej Sativex, miały raczej łagodny charakter).

Cel pracy

Celem pracy jest ocena ekonomiczna preparatu Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol [THC] oraz kannabidiol [CBD]) stosowanego w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym (ang. *multiple sclerosis* – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność.

Metody

Przeprowadzono analizę efektywności kosztów w oparciu o zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny. Analiza bazuje na modelu Markowa, w którym wykorzystano dane z badania Novotna 2011 oraz polskich źródeł (Orlewska i wsp. 2005, program lekowy „Leczenie stwardnienia rozсіяnego”). Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tj.: chorego i płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono w 2 wariantach: bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS. Wpływ zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie oceniano w jednoczynnikowej analizie wrażliwości. Model analizy został wykonany w programie Microsoft Excel.

Wyniki

Analiza wykazała, że uzupełnienie terapii standardowej preparatem Sativex:



[Redacted]

[Redacted]

Wnioski

[Redacted]

Spis treści

Streszczenie	4
Spis treści	6
Skróty i akronimy	9
1 Analiza problemu decyzyjnego	11
1.1 Wprowadzenie	11
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	12
1.3 Cel analizy.....	15
2 Metodyka	16
2.1 Struktura modelu.....	16
2.1.1 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia	18
2.1.1.1 Pacjenci leczeni standardowo.....	18
2.1.1.2 Pacjenci leczeni preparatem Sativex	18
2.1.2 Koszty leczenia dla poszczególnych stanów zdrowia.....	19
2.1.3 Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.....	19
2.2 Uzasadnienie doboru komparatora	20
2.3 Populacja docelowa.....	21
2.4 Dane kosztowe	22
2.4.1 Poziom zużycia zasobów.....	23
2.4.2 Koszt substancji czynnych.....	26
2.4.2.1 Sativex.....	26
2.4.2.1.1 Dawkowanie preparatu Sativex.....	26
2.4.2.2 Baklofen (podawany doustnie), tyzanidyna, gabapentyna	26
2.4.3 Hospitalizacja (na oddziale neurologii).....	29
2.4.4 Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (porada lekarska rehabilitacyjna).....	30
2.4.5 Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych)	30
2.4.6 Fizjoterapia ambulatoryjna i domowa	31
2.4.7 Świadczenie w pielęgnacyjnej opiece długoterminowej domowej.....	31

2.4.8	Monitorowanie leczenia.....	32
2.4.8.1	Badania rezonansu magnetycznego	32
2.4.8.2	Testy laboratoryjne.....	33
2.5	Horyzont analizy	33
2.6	Perspektywa analizy.....	33
2.7	Dyskontowanie.....	34
2.8	Analiza wrażliwości	34
2.9	Analiza progowa.....	36
3	Wyniki.....	37
3.1	Perspektywa wspólna bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	37
3.1.1	Analiza podstawowa	37
3.1.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	37
3.2	Perspektywa wspólna, wariant z instrumentem podziału ryzyka (RSS).....	42
3.2.1	Analiza podstawowa	42
3.2.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	42
3.3	Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	47
3.3.1	Analiza podstawowa	47
3.3.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	47
3.4	Perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	53
3.4.1	Analiza podstawowa	53
3.4.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	53
4	Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia.....	58
5	Wnioski.....	62
Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2014 r.		63
Aneks 2. Strategia przeglądu badań ekonomicznych.....		70
Aneks 3. Diagram selekcji badań ekonomicznych		71
Aneks 4. Przegląd modeli ekonomicznych.....		72
Aneks 5. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.....		74

Aneks 6. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności	75
Aneks 7. Selekcja badań dotyczących użyteczności.....	76
Aneks 8. Przegląd badań pod kątem wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.....	77
Aneks 9. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności	80
Aneks 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia.....	81
Aneks 11. Dane wejściowe – analiza podstawowa i wrażliwości.....	86
Aneks 12. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	91
Spis tabel.....	93
Spis rycin.....	96
Piśmiennictwo	97

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AS	Skala Ashwortha (<i>Ashworth Scale</i>)
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CBD	kannabidiol
DDD	dobowa dawka leku (<i>defined daily dose</i>)
EDSS	skala oceny niepełnosprawności (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
HTA	ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashwortha (<i>Modified Ashworth Scale</i>)
MD	średnia różnica (<i>mean difference</i>)
MI	wskaźnik sprawności motorycznej (<i>Motricity Index</i>)
MRI	badania rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Minister Zdrowia
N/A	nie dotyczy (<i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRS	skala numeryczna (<i>Numeric Rating Scale</i>)
NNTB	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (<i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy szkodliwy punkt końcowy (<i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki NFZ
p	poziom istotności statystycznej

QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted-life-years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (<i>36-Item Short Form Health Survey</i>)
SoC	opieka standardowa (<i>Standard of Care</i>)
THC	delta-9-tetrahydrokannabinol
VAS	wizualna skala analogowa (<i>Visual Analog Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Wprowadzenie

Spastyczność jest fizjologiczną konsekwencją uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego, charakteryzującą się nadmierną aktywnością mięśnia, która nieleczone może prowadzić do przykurczu mięśni i tkanek miękkich.¹ Spastyczność może być wynikiem stwardnienia rozsianego, przewlekłej demielinizacyjnej choroby ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym przyczynie (podejrzewana etiologia autoimmunologiczna z wtórną neurodegeneracją²).

Do głównych objawów spastyczności zalicza się wzmożone napięcie mięśniowe lub sztywność mięśni, co związane jest z ich nieprawidłową reakcją na bodźce. Konsekwencją spastyczności są przykurcze i osłabienia mięśni (przede wszystkim kończyn), które prowadzą do ograniczenia ruchów.³ Wzmożonemu napięciu mięśni towarzyszą inne objawy, obniżające jakość życia chorych, takie jak skurcze (często bolesne), zaburzenia układu moczowego (zwłaszcza nagłe parcie na mocz lub nietrzymanie moczu) oraz zaburzenia snu.⁴

Spastyczność może być przyczyną niepełnosprawności, szczególnie w zakresie czynności związanych z ruchem, higieną, zmniejszenia stopnia samodzielności, obniżenia samooceny, bólu oraz powstawania odleżyn.⁵ Obecnie stosowane terapie jedynie w umiarkowanym stopniu pozwalają na opanowanie objawów związanych ze spastycznością.⁴

Do najczęściej stosowanych w ocenie spastyczności skal należą skala Ashwortha, (oryginalna i zmodyfikowana), skala NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) oraz skala Penna (należy mieć na uwadze, że wyniki uzyskiwane w skali Ashwortha mogą wskazywać na niższą spastyczność niż te w skali NRS⁴).

Wytyczne kliniczne w dość jednolity sposób przedstawiają postępowanie terapeutyczne w spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Podkreśla się konieczność prowadzenia rehabilitacji i fizjoterapii, które w razie braku dostatecznych efektów mogą być uzupełniane o leczenie farmakologiczne (w niektórych przypadkach wytyczne zalecają wprowadzenie farmakoterapii równocześnie z fizjoterapią, w zależności od stanu pacjenta).⁷

Wytyczne kliniczne zalecają zazwyczaj rozpoczęcie farmakoterapii od baklofenu (podawanego doustnie) lub tyzanidyny, niekiedy wymieniana jest także gabapentyna, choć nie ma ona zarejestrowanego wskazania w zakresie leczenia spastyczności. W przypadku braku oczekiwanych efektów terapii, zalecane jest rozważenie prowadzenia leczenia poprzez jednoczesne podawanie tych leków, ewentualnie podanie dantrolenu lub benzodiazepin (dwa ostatnie środki, jako wywołujące niepokojące działania niepożądane, powinny być stosowane jedynie wyjątkowych sytuacjach).

W nowszych wytycznych na tym etapie pojawiają się także zalecenia dotyczące rozważenia leczenia preparatem Sativex. Przy braku poprawy w ciężkiej spastyczności zalecane jest następnie podawanie baklofenu dooponowo (zastosowanie pompy baklofenowej), a w przypadku spastyczności ogniskowej można rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej typu A lub zastrzyków z fenolu (rzadziej). Ostatecznym krokiem mogą być zabiegi chirurgiczne lub ewentualnie dooponowe wstrzyknięcie fenolu, choć podkreśla się, że mogą być one rozważane jedynie u pacjentów z bardzo ciężką spastycznością i z ustalonymi zaburzeniami czynności pęcherza moczowego, zwieracza odbytu i zaburzeniami czucia.^{2,7}

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Terapię wykorzystującą Sativex jako uzupełnienie terapii standardowej w niniejszej analizie porównywano z samą terapią standardową. Do przeglądu włączono 8 prac opisujących 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania preparatu Sativex u pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym (nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio Sativex z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania). Główne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z dużego, randomizowanego badania Novotna 2011⁸, które w fazie A objęło 572 pacjentów, z których do randomizowanej i podwójnie zaślepionej fazy B przeszło 241 pacjentów. W badaniu porównywano terapię z wykorzystaniem preparatu Sativex jako uzupełnieniem leczenia standardowego z samym leczeniem standardowym, przy czym udział w badaniu w fazie B mogli kontynuować tylko ci pacjenci, którzy w fazie A uzyskali odpowiedź wstępną ($\geq 20\%$ poprawy w zakresie spastyczności mierzonej w skali NRS). Wyniki z tego badania, najlepiej odpowiadającego założeniom proponowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego”, stanowią podstawę modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Wyniki pozostałych badań oraz szczegółową analizę badania Novotna 2011 przedstawiono w załączonej analizie klinicznej leku Sativex.⁷

Tabele 1 i 2 przedstawiają zestawienia najważniejszych wyników dotyczących skuteczności leczenia uzyskanych w badaniu Novotna 2011. W Tabeli 3 zawarto najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem stosowania leku Sativex (dane dotyczą wszystkich działań niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie leczenia).

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne dichotomiczne).

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
NRS 30%*	124	92 (74,2)	117	60 (51,3)	2,73 (1,59; 4,69)	0,0003	4,36 (2,87; 9,07)
NRS 50%*	124	56 (45,2)	117	39 (33,3)	1,65 (0,98; 2,78)	0,06	8,45 (4,16; 245,78)

* Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% (50%) poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS, wyliczone z procentów.

Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne ciągłe).

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		MD	Wartość p
	N	Średnia	N	Średnia		
Ocena spastyczności (NRS)	124	-0,19	117	0,64	-0,83	0,0002
Ocena spastyczności (zmodyfikowana skala Ashwortha)	124	0,08	117	1,83	-1,75	0,094
Wskaźnik motoryki ramiona (Motricity Index)	124	-10,5	117	-8,58	-1,92	0,630
nogi	124	-3,24	117	-4,21	0,97	0,439
Czas przejścia 10 m	124	-0,13	117	3,22	-3,35!	0,069
Wskaźnik Barthel*	124	b.d.	117	b.d.	2,04	0,0067
EQ-5D wskaźnik	124	-0,03	117	-0,05	0,02	0,284
VAS	124	-1,99	117	-3,24	1,25!	0,564
Pacjent	124	b.d.	117	b.d.	1,70	0,023
Ocena stanu zdrowia*,** Opiekun F#	124	b.d.	117	b.d.	2,40	0,005
Opiekun ŁP##	124	b.d.	117	b.d.	1,79	0,061
Lekarz	124	b.d.	117	b.d.	1,96	0,005
Częstość skurczów (NRS)	124	-0,03	117	2,56	-2,59!	0,005
Zaburzenia snu (NRS)	124	-0,13	117	0,75	-0,88	<0,0001
Skala depresji Beck'a (BDI)^	114	0,5	113	0,4	0,10	0,897

! wynik odbiegający od tego uzyskanego w publikacji; *nie podano wyników dla poszczególnych grup; **brak dokładnego opisu, prawdopodobnie MD; #Opiekun F – składowa związana z funkcjonowaniem, ##Opiekun ŁP – składowa związana z łatwością przenoszenia; ^ liczba pacjentów niezgodna z ITT, wartości z clinicaltrials.gov, wynik niezgodny z tym opublikowanym na stronie.

Tabela 3. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	124	66 (53,2)	117	57 (48,7)	1,20 (0,72; 1,99)	0,184
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	124	8 (6,5)	117	0 (0,0)	17,15 (0,98; 300,49)	0,052
Zaburzenia układu nerwowego	124	19 (15,3)	117	15 (12,8)	1,23 (0,59; 2,55)	0,578
Uczucie zawrotów głowy (<i>dizziness</i>)	124	4 (3,2)	117	0 (0,0)	8,78 (0,47; 164,81)	0,147
Uczucie senności	124	4 (3,2)	117	1 (0,01)	3,87 (0,43; 35,11)	0,230
Ból głowy	124	2 (1,6)	117	5 (4,3)	0,37 (0,07; 1,93)	0,237
Spastyczność mięśni	124	3 (2,4)	117	4 (3,4)	0,70 (0,15; 3,20)	0,646
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	124	18 (14,5)	117	9 (7,7)	2,04 (0,88; 4,74)	0,098
Uczucie zmęczenia	124	6 (4,8)	117	1 (1,2)	5,90 (0,70; 49,76)	0,103
Zaburzenia pracy żołądka i jelit	124	18 (14,5)	117	12 (10,3)	1,49 (0,68; 3,24)	0,319
Nudności	124	5 (4,0)	117	2 (1,7)	2,42 (0,46; 12,70)	0,298
Uczucie suchości w ustach	124	4 (3,2)	117	1 (1,2)	3,87 (0,43; 35,11)	0,230
Biegunka	124	3 (2,4)	117	6 (5,1)	0,46 (0,11; 1,88)	0,279
Zaburzenia ucha i błędnika (zawroty głowy <i>vertigo</i>)	124	7 (5,6)	117	1 (1,2)	6,94 (0,84; 57,30)	0,072
Infekcje	124	19 (15,3)	117	26 (22,2)	0,63 (0,33; 1,22)	0,172
Infekcje dróg moczowych	124	9 (7,3)	117	12 (10,3)	0,68 (0,28; 1,69)	0,412
Katar (<i>naso-pharyngitis</i>)	124	4 (3,2)	117	3 (2,6)	1,27 (0,28; 5,78)	0,760
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	124	18 (14,5)	117	18 (15,4)	0,93 (0,46; 1,90)	0,850
Skurcze mięśni	124	7 (5,6)	117	8 (6,8)	0,82 (0,29; 2,32)	0,702
Ból pleców	124	5 (4,0)	117	4 (3,4)	1,19 (0,31; 4,53)	0,802
Zaburzenia psychiatryczne	124	13 (10,5)	117	7 (6,0)	1,84 (0,71; 4,79)	0,211

1.3 Cel analizy

Celem pracy jest ocena ekonomiczna preparatu Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol [THC] oraz kannabidiol [CBD]) stosowanego w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis* – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność.

Tabela 4. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z ciężką spastycznością wynikającą ze stwardnienia rozsianego, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> Sativex jako uzupełnienie standardowej opieki
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> Postępowanie standardowe*
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego (z uwzględnieniem proponowanych instrumentów podziału ryzyka i bez), dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY), analiza efektywności kosztów: ICER (PLN za QALY).

* Przyjęto, że postępowanie standardowe to hospitalizacja na oddziale neurologii, fizjoterapia (ambulatoryjna i domowa), świadczenia w pielęgnacyjnej opiece domowej, lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna, działania składające się na monitorowanie leczenia oraz farmakoterapia (doustny baklofen, tyzanidyna oraz gabapentyna). Zagadnienie szczegółowo omówiono w rozdziałach 2.2 i 2.4.

2 Metodyka

W analizie oceniono efektywność kosztową preparatu Sativex w warunkach praktyki klinicznej w zakresie spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym. Analizę oparto na dostępnych danych epidemiologicznych^{6,7}, danych z badania Novotna 2011⁸ oraz polskich danych dotyczących zużycia zasobów z publikacji Orlewska 2005⁹ i Programu leczenia stwardnienia rozsianego.¹⁰ Do symulacji długoterminowych skutków przewlekłej choroby, jaką jest spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego, wykorzystano model Markowa. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie nie uwzględniono strat związanych z produktywnością spowodowanych spastycznością w stwardnieniu rozsianym (choć przypuszcza się, że są one znaczne) oraz innych kosztów społecznych.

2.1 Struktura modelu

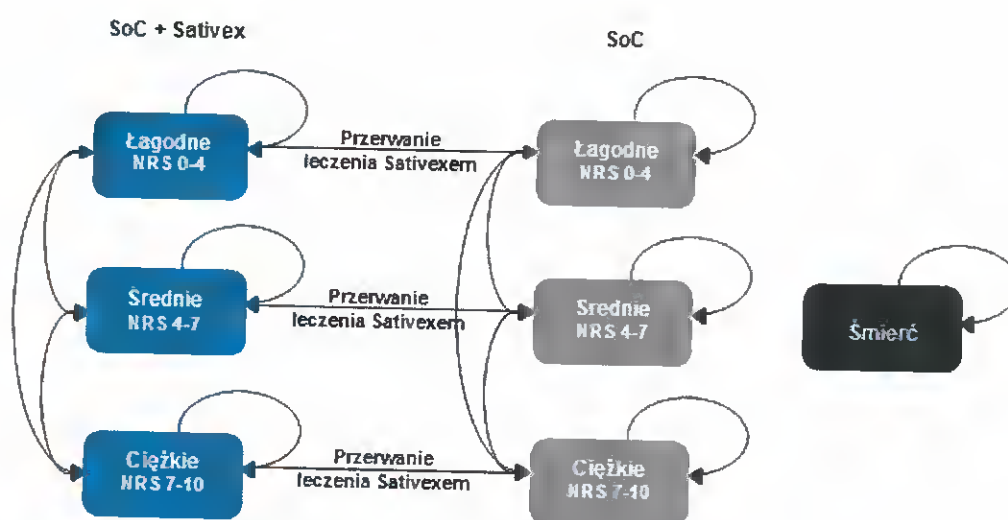
Model pozwala na porównanie kosztów inkrementalnych i użyteczności związanej z dołączaniem preparatu Sativex do terapii standardowej w stosunku do samej terapii standardowej. Pacjentów przypisano skończonej liczbie wzajemnie wykluczających się stanów reprezentujących możliwe obecny i przyszły stan zdrowia. Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości badań analizujących skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex (w tym w badaniu Novotna 2011) była spastyczność mierzona skalą NRS. Z tego względu w modelu pacjentów z różnym stopniem nasilenia spastyczności podzielono na trzy grupy również przy wykorzystaniu tej skali (spastyczność łagodna – $NRS < 4$; spastyczność średnia $4 \leq NRS < 7$; spastyczność ciężka $NRS \geq 7$, podział odpowiada temu z badania epidemiologicznego CANDLE⁴). Z przyczyn związanych z wykonywaniem obliczeń zdefiniowano trzy dodatkowe stany odpowiadające powyższemu podziałowi, umożliwiające przedstawienie grup pacjentów przerywających leczenie preparatem Sativex i powracających do leczenia standardowego.

Podstawowym założeniem jest modelowanie zmian stanu zdrowia pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym, poprzez przedstawienie przejść pomiędzy poszczególnymi, zdefiniowanymi wcześniej stanami. Pacjenci z niedającą się kontrolować spastycznością przechodzą do grup definiowanych jako spastyczność cięższa, co generuje większe zużycie zasobów ochrony zdrowia. Natomiast pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie preparatem Sativex w sposób istotny klinicznie i u których ten efekt się utrzymuje przechodzą do stanów definiowanych jako spastyczność lżejsza. Część pacjentów może także przerywać leczenie preparatem Sativex i wrócić do standardowej terapii. Model zakłada także możliwość zgonu,

prawdopodobieństwo przejścia do tego stanu oparto na danych demograficznych dla Polski (2012 r.) publikowanych na stronie GUS¹¹.

Poniższy schemat przedstawia zastosowany w analizie model Markowa. Należy zauważyć, że do stanu śmierć pacjenci mogą przejść z każdego innego stanu, a poszczególne stany są ściśle związane z nasileniem spastyczności.

Rycina 1. Struktura modelu Markowa.



Istotnym założeniem modelu jest zależność przyszłego stanu pacjenta jedynie od stanu, w którym pacjent znajduje się obecnie, a nie od stanów wcześniejszych. Jest to cecha modelu Markowa i oznacza, że wszyscy pacjenci przebywający w poszczególnych stanach otrzymują to samo leczenie, bez względu na wcześniejszą historię leczenia (w ramach modelu).¹²

Rzeczywisty rozwój choroby jest przedstawiony poprzez przypisanie pacjenta (każdego z pacjentów) w każdym cyklu analizy jednemu z 3 stanów reprezentujących łagodne, średnie i ciężkie nasilenie spastyczności. Ze względu na fakt, że największe i najważniejsze badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex (Novotna 2011⁸) składało się z dwóch faz, w tym 28-dniowej fazy pojedynczo zaślepionej, po której następowała faza 84-dniowa z podwójnym zaślepieniem oraz na konstrukcję badania zakładającą, że do drugiej fazy mogą przejść jedynie pacjenci, u których zaobserwowano wstępną odpowiedź na leczenie (>20% poprawę w zakresie spastyczności mierzoną w skali NRS, pozostali przerywali stosowanie preparatu Sativex) zdecydowano, że najbardziej odpowiednią długością cyklu będzie 28 dni.

Najważniejszym wynikiem modelu jest wartość ICER (Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów). ICER definiowany jest jako $\Delta C/\Delta E = (C1-C0)/(E1-E0)$, gdzie ΔC

jest różnicą kosztów terapii z wykorzystaniem preparatu Sativex wraz z opieką standardową (Sativex+SoC) oraz samego postępowania standardowego (SoC), zaś ΔE jest różnicą efektywności między jednym a drugim sposobem terapii wyrażoną jako QALY.

Wyjściowy rozkład poszczególnych stanów (nasilenia spastyczności) został założony w oparciu o publikację Rizzo 2004.

2.1.1 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia

2.1.1.1 Pacjenci leczeni standardowo

Wyjściowy rozkład oraz prawdopodobieństwo przejść (dla cykli od 1 do 65) pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia pacjentów leczonych standardowym schematem leczenia zaczerpnięto z retrospektywnego badania przeprowadzonego w Hiszpanii, w którym analizowano przypadki 212 pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym, wykazujących oporność na co najmniej jedną wcześniej stosowaną terapię.¹³ Czas obserwacji wynosił od 1 do 3 lat (średnio 2,1 lat, badanie nie było zaślepienie); zbierano dane socjodemograficzne, historie choroby, dane kliniczne oraz informacje o wszelkich stosowanych terapiach (także tych związanych z rehabilitacją oraz czasem poświęcanym chorem przez opiekunów). Przebieg choroby szacowano na podstawie dostępnych danych klinicznych, przeprowadzono także analizę kosztów z perspektywy społecznej oraz hiszpańskiego systemu opieki zdrowotnej. W badaniu stosowano różne skale oceny spastyczności co pozwoliło na porównanie wyników i stwierdzenie, że obserwowane ogólne tendencje nie zależą od zastosowanej skali. W czasie badania u 46,4% pacjentów zaobserwowano postęp choroby, mierzony jako łączony punkt końcowy związany ze spastycznością i ograniczeniem mobilności. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wynikające z tego badania zostały obliczone metodą opisaną w publikacji Craig et al.¹⁴ Choć założenia są identyczne w każdym cyklu, wartości prawdopodobieństwa zmieniają się z każdym rokiem ze względu na zmiany prawdopodobieństwa zgonu, co związane jest ze „starzeniem się pacjenta” (prawdopodobieństwo śmierci identyczne jak w populacji ogólnej). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami otrzymane na bazie opisanego badania przedstawiono w Aneksie 10 (tabele 42-48).

2.1.1.2 Pacjenci leczeni preparatem Sativex

Dane wejściowe dotyczące pierwszych cykli leczenia preparatem Sativex oparto na wynikach badania Novotna 2011 (n=572).⁸ W badaniu tym 47% pacjentów, którzy przez pierwsze 4 tygodnie (pojedyncze zaślepienie, faza A) przyjmowali Sativex, osiągnęło zakładany poziom poprawy w zakresie spastyczności ($\geq 20\%$ mierzonej w skali NRS). Następnie, 241 pacjentów, którzy osiągnęli wymaganą poprawę przeszło do kolejnej

fazy badania, w której zostali poddani randomizacji i przydzieleni do grupy otrzymującej Sativex lub placebo (podwójne zaślepienie, faza B). W grupie tej (241 pacjentów) po 4 pierwszych tygodniach leczenia (faza A) uzyskano poprawę w zakresie spastyczności równą -3,01 punktu w skali NRS.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia dla 4 pierwszych cykli wynikają z wyżej opisanego badania Novotna 2011. Prawdopodobieństwa przejść w pierwszym cyklu odpowiadają wynikom spastyczności w skali NRS z tygodni od 0 do 4 badania Novotna 2011, podczas gdy w cyklach 2, 3 i 4 opierają się na wynikach spastyczności zanotowanych między 4 a 4+12 tygodniem badania.

Dla cykli od 5 do 65 prawdopodobieństwa przejść wynikają z wyżej opisanego badania epidemiologicznego, z którego przyjęto wartości dla opieki standardowej.

Pacjenci mogli przerwać leczenie preparatem Sativex i wówczas schemat przejść pomiędzy stanami odpowiadał temu w grupie opieki standardowej. Częstość odstawiania preparatu Sativex dla cykli od 1 do 4 przyjęto wg danych z fazy B badania Novotna 2011⁸ (4,03% w przeliczeniu na 28-dniowy cykl), zaś dla cykli od 5 do 65 wg danych z długoterminowego badania otwartego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii (2,73% w przeliczeniu na 28-dniowy cykl).¹⁵ Dodatkowo, analogicznie jak w przypadku opieki standardowej, uwzględniono zwiększające się z każdym rokiem prawdopodobieństwo śmierci.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w poszczególnych cyklach przedstawiono w Aneksie 10 (tabele 49-56).

2.1.2 Koszty leczenia dla poszczególnych stanów zdrowia

Koszty leczenia dla poszczególnych stanów zdrowia obliczane są na podstawie kosztów jednostkowych omówionych w podrozdziale 2.4. Mimo że model pozwala na wykonywanie obliczeń przy bezpośrednim przypisaniu kosztów poszczególnym stanom zdrowia, zdecydowano o niewykonywaniu takiej analizy ze względu na brak odpowiednich danych.

2.1.3 Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów również przyjęto wg badania Novotna 2011, w którym mierzono je poprzez kwestionariusz EQ-5D podczas 6 wizyty (pod koniec badania) wśród pacjentów, którzy przeszli do fazy B (n=241 pacjentów), przy czym zmodyfikowano je w oparciu o polskie normy populacyjne.¹⁶ Ze względu na niepewność danych dotyczących użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia, w analizie wrażliwości przyjęto standardową, szeroką zmienność parametrów

w wysokości 25%. Wszystkie wykorzystywane w analizie wartości przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w skali EQ-5D.

Stan (nasilenie spastyczności)	Średni wynik EQ-5D		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – 75%	Analiza wrażliwości – 125%
Łagodne (NRS ≥ 0 - <4)	0,7480	0,5610	0,9350
Średnie (NRS ≥ 4 - <7)	0,7043	0,5283	0,8804
Ciężkie (NRS ≥ 7 - <10)	0,5116	0,3837	0,6395
P* - Łagodne (NRS ≥ 0 - <4)	0,7480	0,5610	0,9350
P* - Średnie (NRS ≥ 4 - <7)	0,7043	0,5283	0,8804
P* - Ciężkie (NRS ≥ 7 - <10)	0,5116	0,3837	0,6395
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

2.2 Uzasadnienie doboru komparatora

Podstawowym celem leczenia spastyczności, które najczęściej złożone jest z fizjoterapii i podawania przeciwpastycznych środków doustnych, jest łagodzenie nasilenia objawów i polepszenie funkcjonowania pacjenta.¹⁷ Do najczęściej stosowanych leków należą doustny baklofen, tyzanidyna, benzodiazepiny, dantrolen oraz gabapentyna. Ich działanie jest jednak ograniczone (nie udowodniono także skuteczności w zakresie poprawy funkcjonowania), dodatkowo u części pacjentów mogą wywoływać uciążliwe działania niepożądane. Wśród innych opcji wymienia się zastrzyki z toksyny botulinowej lub fenolu w spastyczności zogniskowanej oraz podawanie baklofenu dooponowo w ciężkiej spastyczności systemowej, jednakże terapie te są inwazyjne i drogie, zwłaszcza biorąc pod uwagę ich profil bezpieczeństwa i tolerancję.^{17,18}

Terapia spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta. Obecnie w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie zwiększa się dawkę podawanego leku lub dodaje inny środek. W konsekwencji, wraz z pogłębianiem się spastyczności zwiększa się prawdopodobieństwo przyjmowania wielu leków doustnych.

Spośród zalecanych w wytycznych klinicznych doustnych środków przeciwpastycznych w Polsce jedynie tyzanidyna refundowana jest w leczeniu stanów spastyczności związanych z chorobami demielinizacyjnymi. Oprócz tyzanidyny tylko baklofen (zarówno podawany doustnie, jak i dooponowo) i Sativex są zarejestrowane w leczeniu spastyczności z wyszczególnieniem tej w przebiegu stwardnienia rozsianego. Dantrolen i diazepam wśród zarejestrowanych wskazań mają wymienione spastyczne skurcze mięśni i zwiększone napięcie mięśniowe, toksyna botulinowa i tolperyzon wskazane są m.in. w spastyczności poudarowej (w 2013 r. znacznie ograniczono wskazania stosowania tolperyzonu w Europie oraz wycofano z obrotu w Polsce tetrazepam),

famprydyna zaś w leczeniu zaburzeń chodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane z niewydolnością ruchową (skala EDSS 4-7). Pozostałe pojawiające się w wytycznych klinicznych leki, w tym stosunkowo często stosowana (i wymieniana niekiedy jako jeden z głównych środków przeciwspastycznych) gabapentyna, nie mają zarejestrowanych wskazań związanych ze spastycznością lub zwiększonym napięciem mięśni. Stosowanie baklofenu podawanego dooponowo, który ma zarejestrowane wskazanie w zakresie leczenia pacjentów z ciężką, przewlekłą spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego jest w Polsce bardzo niskie (w ciągu 1,5 roku istnienia programu pompy baklofenowe wszczepiono jedynie ok. 67 pacjentom), co w połączeniu z całkowicie odmiennym sposobem podania nie pozwala na jego zastosowanie jako komparatora dla preparatu Sativex. Podobnie środki stosowane miejscowo, tj. toksyna botulinowa i fenol, ze względu na wskazanie w spastyczności lokalnej, również nie powinny stanowić komparatora dla preparatu Sativex.⁶

Z wyżej wymienionych względów oraz biorąc pod uwagę fakt, że Sativex wg ChPL stanowić ma uzupełnienie dotychczas stosowanej u pacjenta terapii, w niniejszej analizie jako komparator przyjęto standardową opiekę, zgodnie z wytycznymi klinicznymi najczęściej składającą się z fizjoterapii i podawania doustnie baklofenu, tyzanidyny oraz gabapentyny.

2.3 Populacja docelowa

W modelu przyjęto, zgodnie z ChPL, że populację docelową stanowią pacjenci, którzy nie wykazali dostatecznej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, przy czym analiza dotyczy jednego reprezentatywnego pacjenta. Na podstawie danych z badania Novotna 2011 przyjęto szereg założeń, dotyczących wieku pacjenta (48,9 lat) oraz czasu, który przeżył ze stwardnieniem rozsianym i spastycznością (odpowiednio 12,4 i 7,5 roku). Model zakłada, że większość pacjentów to kobiety (61%), oraz że prawie połowa chorych cierpi na wtórnie postępującą postać choroby (*secondary progressive*). Przed rozpoczęciem leczenia, statystyczny pacjent charakteryzował się sprawnością w skali EDSS na poziomie 6,0 oraz spastycznością w skali NRS równą 6,9. U części pacjentów (23%) wynik EDSS był wyższy niż 7,0 (pacjenci ci nie mogli być leczeni ambulatoryjnie). Wszystkie powyższe założenia pochodzą z badania Novotna 2011.

Rozkład nasilenia spastyczności (łagodne, średnie, ciężkie) wśród pacjentów przyjęto wg danych z amerykańskiego rejestru opublikowanych przez Rizzo i wsp.⁶ Zakładając, zgodnie z opublikowanymi danymi, że około 60% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ma spastyczność, przeliczono pozostałe wartości by uzyskać rozkład nasilenia spastyczności w grupie pacjentów ze spastycznością (a nie w ogólnej grupie pacjentów z MS, jak podano w publikacji). W analizie wrażliwości wykorzystano hiszpańskie dane epidemiologiczne (badanie CANDLE) dotyczące rozkładu nasilenia spastyczności wg skali NRS wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym pochodzące z

badania epidemiologicznego⁴ – spastyczność łagodna, średnia, ciężka (do badania kwalifikowano jedynie pacjentów ze spastycznością). Odsetki pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia w analizie podstawowej przyjęto wg niemieckich danych pochodzących z panelu DELPHI, dostarczonych przez wnioskodawcę. W analizie wrażliwości przyjęto skrajne wartości z zestawu danych dla poszczególnych krajów, w których przeprowadzono panele DELPHI (również dostarczone przez wnioskodawcę; wybrano wartości z Włoch i Hiszpanii). Tabela 6 przedstawia przyjęte wartości.

Tabela 6. Rozkład parametrów dotyczących spastyczności.

Parametry dotyczące spastyczności	Udział pacjentów	Analiza wrażliwości*	
Udział pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym**	60%	-	-
Spastyczność łagodna	59,5%	14,7%	
Spastyczność średnia	20,2%	43,9%	
Spastyczność ciężka (lub całkowita)	20,2%	38,7%	
Niesklasyfikowani bądź brak spastyczności	0,1%	2,7%	
Odsetek pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia – spastyczność łagodna	15,0%	13,1%	19,4%
Odsetek pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia – spastyczność średnia	26,9%	24,4%	37,6%
Odsetek pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia – spastyczność ciężka	26,3%	40,0%	26,3%
Udział pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia – spastyczność łagodna***	0,220	0,169	0,233
Udział pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia – spastyczność średnia***	0,394	0,315	0,451
Udział pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia – spastyczność ciężka***	0,386	0,516	0,316

* dane podano jedynie przy pozycjach, które w analizie wrażliwości zmieniono;
** parametr nie ma wpływu na wyniki uzyskiwane w modelu;
*** przeliczono na udział w stosunku do 1.

Założono, że Sativex będzie przepisywany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, czyli jedynie pacjentom ze spastycznością średnią lub ciężką (mierzoną skalą NRS) spowodowaną stwardnieniem rozsianym, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie i którzy wykazali istotną klinicznie odpowiedź w pierwszych 4 tygodniach leczenia.

2.4 Dane kosztowe

Dane kosztowe obejmują szereg procedur szpitalnych i ambulatoryjnych identyfikowanych na podstawie katalogów świadczeń NFZ (wycena punktowa świadczeń) oraz wyceny punktów rozliczeniowych opartych na kontraktach NFZ w 2014 roku. Dane kosztowe wyszczególnione w modelu dotyczą:

- kosztów substancji czynnych,

- hospitalizacji na oddziale neurologii,
- rehabilitacji w formie fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej,
- lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porada lekarska rehabilitacyjna),
- lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych),
- świadczeń w pielęgniarstwie długoterminowej domowej,
- badania MRI, w szczególności badania głowy ze środkiem kontrastowym i bez,
- testów laboratoryjnych.

Poszczególne koszty jednostkowe przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Jedynie dane kosztowe związane z nabyciem jednej z substancji czynnych (tj. tyzanimidyny) różnią się pomiędzy perspektywą płatnika publicznego i perspektywą wspólną (chorego i płatnika publicznego). Pozostałe koszty jednostkowe są takie same z obu perspektyw ze względu na to, że całość jest ponoszona przez płatnika publicznego (bez udziału pacjenta) lub jedynie przez pacjenta (w przypadku nierefundowanego baklofenu podawanego doustnie oraz gabapentyny).

Ze względu na niepewność lub brak wiarygodnych danych dotyczących zużycia zasobów, w analizie wrażliwości przyjęto standardową, szeroką zmienność parametrów w wysokości 25%.

2.4.1 Poziom zużycia zasobów

W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Zużycie zasobów związanych z przyjmowaniem leków innych niż Sativex przyjęto wg publikacji Rizzo i wsp. 2004.⁶ Zużycie zasobów związanych z terapią (fizjoterapią, hospitalizacją, poradami lekarskimi rehabilitacyjnymi, monitorowaniem leczenia) przyjęto w oparciu o polskie dane opublikowane przez Orlewska i wsp. 2005⁹ oraz program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego” (program lekowy wykorzystano jedynie w przypadku określenia częstości wykonywania badań MRI). Przyjęto założenie, że podział stanu zdrowia pacjentów wg EDSS zastosowany w publikacji Orlewska i wsp. 2005 odpowiada zastosowanemu w modelu podziałowi pacjentów na grupy ze względu na nasilenie spastyczności mierzonej skalą NRS). Częstość wykorzystywania monitorowania leczenia poprzez badania rezonansu magnetycznego przyjęto w oparciu o program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego”, w którym mowa o wykonywaniu tych badań raz na 12 miesięcy (w przypadku spastyczności ciężkiej w analizie wrażliwości przyjęto niższą częstość wykonywania badania MRI, ze względu na fakt, że w programie lekowym pacjenci z cięższą spastycznością mają mniejszy dostęp do leków objętych programem, a co z tym idzie potencjalnie niższą częstość wykonywania badania MRI).

Poszczególne kategorie z publikacji Orlewska i wsp. 2005 przyporządkowano następującym świadczeniom finansowanym przez NFZ.

Tabela 7. Zestawienie kategorii z publikacji Orlewska i wsp. 2005 ze świadczeniami finansowanymi przez NFZ.

Orlewska i wsp. 2005	Świadczenia finansowane przez NFZ
Rehabilitation	Fizjoterapia ambulatoryjna i domowa
Hospitalization	Hospitalizacja
Physician & other health professional visits (ambulatory)	Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (porada lekarska rehabilitacyjna)
Physician & other health professional visits (domiciliary)	Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych)
Community assistance and payable home care	Świadczenia pielęgnacyjne w opiece długoterminowej domowej
Laboratory/diagnostic tests	Testy laboratoryjne

Kategorie związane z rehabilitacją oraz świadczeniami w opiece długoterminowej domowej podano w publikacji w przeliczeniu na liczbę godzin przypadającą w miesiącu na jednego pacjenta, model natomiast wymaga podania liczby wizyt w roku. Do przeliczenia liczby godzin na liczbę wizyt w miesiącu wykorzystano dane z Zarządzenia Nr 87/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. – załącznik nr 9. Założono, że w ciągu standardowego dnia pracy trwającego 8 godzin możliwe jest przyjęcie średnio 9 pacjentów, z czego wynika, że na jednego pacjenta poświęcane jest średnio 0,889 h. Podobnie postąpiono w przypadku hospitalizacji, z tym że jako podstawę wyliczenia czasu standardowej wizyty wykorzystano statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów za rok 2013, z których wynika, że mediana czasu hospitalizacji pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi (grupa A36) związanych ze stwardnieniem rozсіяnym wynosiła 4 dni.

Wartości przeliczono w sposób, który umożliwił zastosowanie danych w adaptowanym modelu, przede wszystkim biorąc pod uwagę częstość (miesiące vs lata) oraz proporcje pomiędzy zużyciem zasobów w poszczególnych stanach nasilenia spastyczności.

Przykładowo, częstość fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej w grupie pacjentów ze spastycznością średnią obliczono dzieląc medianę czasu spędzonego na fizjoterapii (9,7 h) przez wcześniej wyliczony średni czas poświęcany 1 pacjentowi (0,889 h), po czym pomnożono wynik przez 12 (co pozwoliło przeliczyć wartości na rok) oraz 0,70 (co związane jest z faktem, że tylko 70% pacjentów ze spastycznością średnią korzystało z fizjoterapii wg badania Orlewska i wsp. 2005. Założono zatem, że liczba wizyt fizjoterapeutycznych w roku pacjentów ze spastycznością średnią to 91,65. W analogiczny sposób przeliczono wartości dla pozostałych stanów związanych z nasileniem spastyczności oraz dla świadczeń pielęgnacyjnych w opiece długoterminowej domowej.

W podobny sposób obliczono częstotliwości hospitalizacji – przykładowo, dla pacjentów ze spastycznością ciężką mediana dni hospitalizacji wynosiła 4,3. Biorąc pod uwagę, że mediana czasu pobytu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wg statystyk JGP to 4 dni, obliczono z proporcji, że 4,3 dni (wg Orlewska i wsp. 2005) to 1,075 „standardowego pobytu” w szpitalu. Wartość tę wymnożono następnie przez 12 (przeliczenie na rok) oraz przez 0,40 (40% pacjentów ze spastycznością ciężką zostało poddanych hospitalizacji wg Orlewska i wsp. 2005) i otrzymano średnią częstość hospitalizacji pacjentów ze spastycznością ciężką w roku równą 5,16. Analogicznie obliczono częstotliwości hospitalizacji dla pozostałych dwóch stanów nasileń spastyczności.

Wartości odpowiadające lekarskiej opiece rehabilitacyjnej (w tym w warunkach domowych) oraz wykonywaniu testów laboratoryjnych/diagnostycznych w publikacji Orlewska i wsp. 2005 podano jako liczbę świadczeń/zabiegów w miesiącu, co pozwoliło na proste przeliczenie poszczególnych wartości na rok (poprzez wymnożenie przez 12). Podobnie jak w przypadku innych kategorii, ze względu na fakt, że nie wszyscy pacjenci korzystają z tego typu świadczeń, każdą wartość wymnożono przez udział pacjentów. Przykładowo, chcąc obliczyć częstość lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej w warunkach domowych dla pacjentów ze średnim nasileniem spastyczności wymnożono podaną w publikacji wartość 1 przez 12, a następnie przez 0,34 i otrzymano wartość 4,08.

Ostateczny, przyjęty w modelu poziom korzystania z poszczególnych form terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Zużycie zasobów zastosowane w modelu.

Parametr	Nasilenie spastyczności		
	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]
[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]	[nieznane]

2.4.2 Koszt substancji czynnych

2.4.2.1 Sativex

[Redacted text block]

2.4.2.1.1 Dawkowanie preparatu Sativex

W modelu odsetek odpowiedzi na leczenie preparatem Sativex po 4 tygodniach przyjęto na poziomie 47%, zgodnie z wynikami badania Novotna 2011.⁸ Schemat dawkowania wyszczególniony w ChPL zakłada stopniowe zwiększanie dawki w ciągu pierwszych 14 dni terapii, co umożliwia jej dostosowanie do indywidualnych potrzeb pacjenta.¹⁹ Scenariusz podstawowy (oznaczony w modelu „SmPC”) zakłada średnio 5,8 rozpyleń na dobę w czasie ustalania dawki (I cykl, wartość wynika ze średniej arytmetycznej dawek z okresu ustalania dawki zapisanych w ChPL), a następnie 8 rozpyleń na dobę, co jest zgodne z zapisami ChPL i wynika z mediany dawki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w badaniach klinicznych. W analizie wrażliwości wzięto pod uwagę także dawkowanie minimalne (oznaczone w modelu „MIN”), wynikające z brytyjskich rejestrów stosowania preparatu Sativex²⁰ oraz dawkowanie maksymalne (oznaczone w modelu „MAX”), wynikające ze średniej liczby rozpyleń w ciągu dnia w badaniu Novotna 2011. Model bierze pod uwagę również koszty związane z identyfikacją pacjentów odpowiadających na leczenie w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii poprzez włączenie kosztów leczenia wszystkich kwalifikujących się do terapii preparatem Sativex pacjentów w początkowym okresie terapii.

2.4.2.2 Baklofen (podawany doustnie), tyzanidyna, gabapentyna

Koszt dobowych dawek tyzanidyny z perspektywy NFZ w analizie podstawowej oparto na koszcie refundacji tego leku zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 22.08.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 roku.

Ze względu na fakt, że tyzanidyna refundowana jest w Polsce w postaci preparatu Sirdalud MR® (kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg) oraz Tizanor® (tabletki 4 mg) do obliczenia średniej ceny ważonej 1 mg tyzanidyny posłużono się danymi dostępnymi w Komunikatach DGL (za styczeń – maj 2014). Oszacowany koszt 1 mg tyzanidyny z perspektywy NFZ wyniósł 0,1693920 PLN, zaś z perspektywy wspólnej 0,2941811 PLN. Wyliczona w ten sposób cena została podstawiona do standardowych wielkości opakowań uwzględnionych w adaptowanym modelu dając 20,33 PLN lub 30,49 PLN (perspektywa NFZ) oraz 35,30 PLN lub 52,95 PLN (perspektywa wspólna) za opakowanie (odpowiednio 30 tabletek po 4 mg lub 30 kapsułek po 6 mg).

Cena baklofenu podawanego doustnie w przypadku perspektywy NFZ wynosi 0 PLN, ponieważ lek ten nie jest w Polsce refundowany. W przypadku perspektywy wspólnej, cenę baklofenu obliczono na podstawie cen dostępnych w Internecie. Tabela 9 przedstawia listę źródeł wraz z cenami opakowań baklofenu podawanego doustnie.

Tabela 9. Cena baklofenu podawanego doustnie – zestawienie dostępnych danych.

Źródło	Dawka w tabletkach	Ilość tabletek w opakowaniu	Cena za opakowanie (PLN)	Łącznie dawka w opakowaniu	Cena za mg (PLN)
DOZ.pl	10	50	5,93	500	0,01186
	25	50	7,76	1250	0,006208
bazalekow.mp.pl	10	50	7,55	500	0,0151
	25	50	9,48	1250	0,007584
lekinfo24.pl	10	50	5,50	500	0,011
	25	50	7,00	1250	0,0056
OSOZ.pl	10	50	6,94	500	0,01388
	25	50	8,45	1250	0,00676
aptekawaw.pl	10	50	5,95	500	0,0119
	25	50	6,75	1250	0,0054
Średnia cena za 1 mg substancji – analiza podstawowa					0,0095

Obliczona na tej podstawie cena opakowania wynosi 4,76 PLN (opakowanie 50 tabletek po 10 mg) lub 11,91 PLN (opakowanie 50 tabletek po 25 mg).

Gabapentyna (refundowana w Polsce jedynie w padaczce odpornej na leczenie oraz pozarejestryjnie w bólu innym niż określony w ChPL (leczenie wspomagające chorych na nowotwory) w związku z czym w analizie z perspektywy NFZ przypisano jej wartość 0 PLN) w Polsce sprzedawana jest w postaci 5 preparatów (Gabagamma®, Gabapentin Teva®, Neurax®, Neurotin®, Sympleptic®), z których każdy występuje w różnych dawkach (wszystkie opakowania po 100 kapsułek/tabletek/sztuk). Wykorzystując dane z Komunikatów DGL (styczeń – maj 2014) oraz ceny detaliczne podane w Obwieszczeniu MZ z dnia 22.08.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 roku oszacowano, że cena 1 mg gabapentyny z perspektywy wspólnej wynosi 0,0017866 PLN. Podstawiając te wartości do

standardowych wielkości opakowań uwzględnionych w adaptowanym modelu otrzymano 53,60 PLN, i 107,20 PLN (za odpowiednio 100 kapsułek po 300 mg, i 600 mg).

Zgodnie z przyjętymi założeniami w analizie nie uwzględniono leków, takich jak diazepam, dantrolen, toksyna botulinowa oraz pompy baklofenowej.

Tabela 10 przedstawia zestawienie przyjętych w modelu cen opakowań tyzanidyny, baklofenu podawanego doustnie oraz gabapentyny z perspektywy wspólnej oraz perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 10. Przyjęte w modelu ceny opakowań poszczególnych leków.

Nazwa leku	Dawka [mg] (w tabletkach/kapsułce)	Wielkość opakowania (liczba tabletek/kapsułek)	Cena [PLN]	
			perspektywa wspólna	perspektywa NFZ
Baklofen (doustnie)	10	50	4,76	0
	25	50	11,91	0
Tyzanidyna	4	30	35,30	20,33
	6	30	52,95	30,49
Gabapentyna	300	100	53,60	0
	600	100	107,20	0

Rekomendowane dawki dobowe dla poszczególnych nasileń spastyczności (łagodna, ciężka) przyjęto jako najmniejszą i najwyższą dopuszczalną dobową dawkę danego leku wg ChPL, zgodnie z założeniem adaptowanego modelu. Dawki dla spastyczności o nasileniu średnim ustalono w oparciu o DDD wg WHO.²¹ Tabela 11 przedstawia przyjęte wielkości dawek.

Tabela 11. Przyjęte w modelu wielkości dawek dla poszczególnych leków.

Nazwa leku	Spastyczność łagodna - dawka min. wg ChPL (mg)	Spastyczność średnia - DDD wg WHO (mg)	Spastyczność ciężka - dawka max. wg ChPL (mg)
Baklofen (doustnie)	15	50	100
Tyzanidyna	2	12	36
Gabapentyna	300	1800	3600

Tabela 12 przedstawia przyjęte wg wyżej opisanych założeń koszty związane z jednym dniem leczenia z wykorzystaniem poszczególnych leków w różnych nasileniach spastyczności. Wyszczególnione zostały także koszty doby leczenia przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 12. Cena doby leczenia z wykorzystaniem poszczególnych leków w różnych nasileniach spastyczności.

Nasilenie spastyczności	Cena doby leczenia [PLN]								
	Baklofen (doustnie)			Tyzanidyna			Gabapentyna		
	łagodna	średnia	ciężka	łagodna	średnia	ciężka	łagodna	średnia	ciężka
Perspektywa wspólna -P	0,14	0,48	0,95	0,59	3,53	10,59	0,54	3,22	6,43
Perspektywa NFZ - P	0	0	0	0,34	2,03	6,10	0	0	0
Perspektywa wspólna -75%	0,11	0,36	0,71	0,44	2,65	7,94	0,40	2,41	4,82
Perspektywa wspólna -125%	0,18	0,60	1,19	0,74	4,41	13,24	0,67	4,02	8,04
Perspektywa NFZ-75%	0	0	0	0,25	1,52	4,57	0	0	0
Perspektywa NFZ - 125%	0	0	0	0,42	2,54	7,62	0	0	0

2.4.3 Hospitalizacja (na oddziale neurologii)

Model szacuje koszty hospitalizacji w oparciu o wycenę hospitalizacji na oddziale neurologii. Koszt hospitalizacji oparto na wycenie procedury NFZ w zakresie chorób demielinizacyjnych (Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. – załącznik nr 1) oraz medianę wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia szpitalnego (produkt kontraktowy: neurologia – hospitalizacja, wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) na poziomie 52,00 PLN. Ze względu na populację analizy (osoby dorosłe), pominięto grupy kierowane do pacjentów pediatrycznych oraz te związane z neurochirurgią lub z grupami innymi niż A36. Zgodnie z wyżej wymienionym załącznikiem, hospitalizacji w grupie chorób demielinizacyjnych (A36) przypisano wartość 70 pkt. Koszt hospitalizacji oszacowano na 3640,00 PLN – patrz Tabela 13 oraz aneks 1. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 2730,00 PLN (75%) oraz 4550,00 PLN (125%).

Tabela 13. Wycena hospitalizacji na oddziale neurologii.

Nazwa grupy	Kod produktu	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Choroby demielinizacyjne	5.51.01.0001036	70	52,00	3640,00

2.4.4 Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (porada lekarska rehabilitacyjna)

Koszty lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porady lekarskiej rehabilitacyjnej) oszacowano w oparciu o załącznik 1n do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. Wyceny punktu rozliczeniowego dokonano w oparciu o medianę wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie rehabilitacji leczniczej (produkt kontraktowy: lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna, wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) – otrzymano wartość 1,11 PLN. Ostatecznie koszt lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej oszacowano na 28,86 PLN – patrz poniższa tabela i aneks 1. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 21,65 PLN (75%) oraz 36,08 PLN (125%).

Tabela 14. Wycena kosztu hospitalizacji rutynowej - rehabilitacji neurologicznej.

Nazwa zakresu świadczeń kontraktowanych/świadczenie sprawozdawane bądź rozliczane	Kod świadczenia sprawozdawanego	Wycena punktowa świadczenia	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna/porada lekarska rehabilitacyjna	5.11.00.0000001	26	1,11	28,86

2.4.5 Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych)

Koszty lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porady lekarskiej rehabilitacyjnej w warunkach domowych) oszacowano w oparciu o załącznik 1n do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. Wyceny punktu rozliczeniowego dokonano w oparciu o medianę wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie rehabilitacji leczniczej (produkt kontraktowy: lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna, wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) – otrzymano wartość 1,11 PLN. Ostatecznie koszt lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej oszacowano na 39,96 PLN – patrz poniższa tabela i aneks 1. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 29,97 PLN (75%) oraz 49,95 PLN (125%).

Tabela 15. Wycena kosztu hospitalizacji rutynowej - rehabilitacji neurologicznej.

Nazwa zakresu świadczeń kontraktowanych/świadczenie sprawozdawane bądź rozliczane	Kod świadczenia sprawozdawanego	Wycena punktowa świadczenia	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna/porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych	5.11.00.0000002	36	1,11	39,96

2.4.6 Fizjoterapia ambulatoryjna i domowa

Koszt wizyty fizjoterapeutycznej oszacowano w oparciu o średnią arytmetyczną wartości punktowych wizyty fizjoterapeutycznej i wizyty fizjoterapeutycznej w warunkach domowych w ramach fizjoterapii ambulatoryjnej obliczonej na podstawie danych NFZ (załącznik nr 1n do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.) oraz mediany wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia fizjoterapii ambulatoryjnej na poziomie 1,02 PLN oraz fizjoterapii domowej na poziomie 1,00 PLN (wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie). Koszt wizyty fizjoterapeutycznej oszacowano na 15,63 PLN – patrz Tabela 16 i aneks 1. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 11,72 PLN (75%) oraz 19,54 PLN (125%).

Tabela 16. Wycena wizyty fizjoterapeutycznej.

Opis świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Wizyta fizjoterapeutyczna	5.11.00.0000003	13	1,02	
Wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	5.11.00.0000004	18	1,00	15,63

2.4.7 Świadczenie w pielęgnacyjnej opiece długoterminowej domowej

Koszt świadczenia w pielęgnarskiej opiece długoterminowej domowej oszacowano na podstawie danych NFZ (załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 87/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r.) oraz wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia pielęgnacyjnego i opiekuńczego (w zakresie świadczenia w pielęgnarskiej opiece długoterminowej domowej) na poziomie 25,60 PLN (wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) – patrz Tabela 17 i aneks 1. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 19,20 PLN (75%) oraz 32,00 PLN (125%).

Tabela 17. Koszt świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej (dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Współczynnik korygujący	Wycena punktu (PLN)	Koszt osobodnia (PLN)
5.15.00.0000089	świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej (dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania)	1,0	25,60	25,60

2.4.8 Monitorowanie leczenia

Choć udostępnienie preparatu Sativex pacjentom ma nastąpić w ramach programu lekowego, w którym monitorowanie leczenia rozliczane będzie w formie ryczałtu, to ze względu na fakt, że adaptowany model ekonomiczny nie pozwala na takie rozwiązanie, przyjęto, że monitorowanie leczenia zawierać się będzie w ramach uwzględnionych w modelu badań rezonansem magnetycznym i testów laboratoryjnych (świadczenia w zakresie neurologii).

2.4.8.1 Badania rezonansu magnetycznego

Zgodnie z załącznikiem 1b do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r., koszt badania przy użyciu rezonansu magnetycznego oszacowano w oparciu o wycenę podstawowego w diagnostyce i monitorowaniu stwardnienia rozsianego badania rezonansem magnetycznym głowy ze środkiem kontrastowym i bez (5.03.00.0000078), tj. na 60 punktów. Za podstawę wyceny punktu rozliczeniowego przyjęto medianę wyceny wyliczoną na podstawie danych dotyczących ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – badania rezonansem magnetycznym z 16 kontraktów z OW NFZ (wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) – patrz aneks 1. Koszt badania przy użyciu rezonansu magnetycznego przyjęty w analizie podstawowej wynosił 522,00 PLN – patrz Tabela 18. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 391,50 PLN (75%) oraz 652,50 PLN (125%).

Tabela 18. Koszt badania przy użyciu rezonansu magnetycznego.

Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.03.00.0000078	60	8,70	522,00

2.4.8.2 Testy laboratoryjne

Koszt jednostkowy testów laboratoryjnych oszacowano na podstawie wyceny świadczenia 5.30.00.0000012 (świadczenie specjalistycznego 2-typu) wycenianego według załącznika nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. na 7 punktów. Za podstawę wyceny punktu rozliczeniowego przyjęto medianę wyceny tego punktu wyliczoną na podstawie danych dotyczących ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – produktu kontraktowego „świadczenie w zakresie neurologii” z 16 kontraktów z OW NFZ (wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) – patrz aneks 1. Koszt jednostkowy testów laboratoryjnych przyjęty w analizie podstawowej wynosił 62,30 PLN. W analizie wrażliwości przyjęto wartości 46,73 PLN (75%) oraz 77,88 PLN (125%).

Tabela 19. Koszt testów laboratoryjnych – świadczenia specjalistycznego 2- typu w zakresie neurologii.

Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.30.00.0000012	7	8,90	62,30

2.5 Horyzont analizy

W analizie przyjęto pięcioletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont obserwacji nie jest dożywotni (większość pacjentów włączonych do modelu wciąż żyłaby pod koniec takiego okresu obserwacji), niemniej jednak ze względu na pogłębianie się spastyczności oraz możliwość przerwania terapii preparatem Sativex (4,03% w pierwszych cyklach wg badania Novotna 2011 lub 2,73% wg badania Wade 2006 od 5 cyklu w przeliczeniu na 28-dniowy cykl) liczba pacjentów wciąż leczonych w ten sposób na koniec modelowanego okresu będzie niska, stąd wydłużanie horyzontu analizy nie zmieni w sposób istotny wyników, tym bardziej, że model nie różnicuje przeżywalności w populacji pacjentów leczonych preparatem Sativex, oraz tych, którzy otrzymują jedynie standardową opiekę. W analizie wrażliwości testowano także krótsze horyzonty analizy (1 rok, 2, 3 i 4 lata).

2.6 Perspektywa analizy

Analiza została przeprowadzona zarówno z perspektywy wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego – NFZ), jak i z perspektywy samego płatnika publicznego (NFZ).

2.7 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM oraz z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA).²² W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów zdrowotnych;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

2.8 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- Dyskontowanie – wg zaleceń AOTM:²²
 - Scenariusz A1: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych;
 - Scenariusz A2: 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów zdrowotnych;
 - Scenariusz A3: brak dyskontowania kosztów i efektów.
- Parametry kosztowe – ze względu na niepewność lub brak wiarygodnych danych dotyczących zużycia zasobów przyjęto standardową, szeroką zmienność parametrów w wysokości 25%:
 - Koszty substancji czynnych (podano cenę za mg):
 - Scenariusz B1: koszt baklofenu mniejszy o 25%: 0,0071469 PLN,
 - Scenariusz B2: koszt baklofenu większy o 25%: 0,0119115 PLN,
 - Scenariusz B3: koszt tyzanidyny mniejszy o 25% - perspektywa wspólna: 0,2206358 PLN; perspektywa płatnika: 0,1270440 PLN,
 - Scenariusz B4: koszt tyzanidyny większy o 25% - perspektywa wspólna: 0,3677263 PLN; perspektywa płatnika: 0,2117400 PLN,
 - Scenariusz B5: koszt gabapentyny mniejszy o 25%: 0,001340 PLN,
 - Scenariusz B6: koszt gabapentyny większy o 25%: 0,0022333 PLN.
 - Koszt hospitalizacji (na oddziale neurologii):
 - Scenariusz C1: mniejszy o 25%: 2 730,00 PLN;
 - Scenariusz C2: większy o 25%: 4 550,00 PLN.
 - Koszt lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej:
 - Scenariusz D1: mniejszy o 25%: 21,65 PLN;
 - Scenariusz D2: większy o 25%: 36,08 PLN.
 - Koszt lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej w warunkach domowych:
 - Scenariusz E1: mniejszy o 25%: 22,97 PLN;

- Scenariusz E2: większy o 25%: 49,95 PLN.
- Koszt fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej:
 - Scenariusz F1: mniejszy o 25%: 11,72 PLN;
 - Scenariusz F2: większy o 25%: 19,54 PLN.
- Koszt świadczenia w pielęgnacyjnej opiece domowej:
 - Scenariusz G1: mniejszy o 25%: 19,20 PLN;
 - Scenariusz G2: większy o 25%: 32,00 PLN.
- Koszty monitorowania leczenia:
 - Scenariusz H1: koszt badania przy użyciu rezonansu magnetycznego mniejszy o 25%: 391,50 PLN;
 - Scenariusz H2: koszt badania przy użyciu rezonansu magnetycznego większy o 25%: 652,50 PLN;
 - Scenariusz H3: koszty testów laboratoryjnych mniejsze o 25%: 46,73 PLN;
 - Scenariusz H4: koszty testów laboratoryjnych większe o 25%: 77,88 PLN.
- Sposób dawkowania preparatu Sativex:
 - Scenariusz I1: minimalny – wynikający z brytyjskich danych rejestrowych: 4,2 rozpylenia na dzień,
 - Scenariusz I2: maksymalny – będący średnią liczby rozpyleń w ciągu dnia w badaniu Novotna 2011: 8,3 rozpylenia na dzień;
- Wartości użyteczności – ze względu na niepewność danych dotyczących użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto standardową, szeroką zmienność parametrów w wysokości 25%:
 - Scenariusz J1:
 - spastyczność łagodna i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności łagodnej – wartość mniejsza o 25%: 0,5610,
 - spastyczność średnia i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności średniej – wartość mniejsza o 25%: 0,5283,
 - spastyczność ciężka i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności ciężkiej – wartość mniejsza o 25%: 0,3837,
 - Scenariusz J2:
 - spastyczność łagodna i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności łagodnej – wartość większa o 25%: 0,9350,
 - spastyczność średniej i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności średniej – wartość większa o 25%: 0,8804,
 - spastyczność ciężka i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności ciężkiej – wartość większa o 25%: 0,6395.
- Rozkład chorych z łagodnym, średnim lub ciężkim nasileniem spastyczności wg opublikowanych wyników badania CANDLE (pochodzących z Hiszpanii):⁴
 - Scenariusz K1:
 - spastyczność łagodna: 14,7%,

- spastyczność średnia: 43,9%,
- spastyczność ciężka: 38,7%.
- Wyniki ICER z podziałem na poszczególne lata leczenia:
 - Scenariusz L1: I rok,
 - Scenariusz L2: II rok,
 - Scenariusz L3: III rok,
 - Scenariusz L3: IV rok.
- Częstość wykonywania obrazowania MRI u pacjentów ze spastycznością ciężką:
 - Scenariusz M1: średnio 0,5 badania w ciągu roku.
- Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia (w oparciu o dostarczone przez Wnioskodawcę dane z paneli DELPHI przeprowadzonych w tych krajach):
 - Scenariusz N1: dane hiszpańskie (pacjenci ze spastycznością łagodną 13,1%, średnią 24,4% i ciężką 40,0%),
 - Scenariusz N2: dane włoskie (pacjenci ze spastycznością łagodną 19,4%, średnią 37,6% i ciężką 26,3%).

Przyjęte w analizie zakresy zmienności +/-25% pozwalają na testowanie wrażliwości modelu w szerokim zakresie zmienności parametrów wyjściowych, co jest praktyka często stosowana w analizach farmakoekonomicznych.

2.9 Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (preparatu Sativex uzupełniającego postępowanie standardowe), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej (postępowania standardowego), jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN).

3 Wyniki

3.1 Perspektywa wspólna bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Opieka standardowa (SoC)		Sativex + Opieka standardowa (SoC)		Różnica		ICER [PLN]	Cena progowa [PLN]
Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują na efektywność kosztową terapii z wykorzystaniem preparatu Sativex – każdy z oszacowanych inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności znajduje się poniżej progu 119 577 PLN, a więc cena zbytu netto producenta (tj.: 1826 PLN) jest zawsze poniżej ceny progowej. Założenia oraz wyniki analizy przedstawia tabela poniżej.

Koszty opieki standardowej są najbardziej zależne od kosztów hospitalizacji na oddziale neurologii – oszacowane koszty przy scenariuszach C1 i C2 różnią się o ponad 18% od scenariusza podstawowego. Koszty terapii uzupełnionej o Sativex były najniższe w przypadku scenariusza I1, zakładającego minimalne dawkowanie tego leku [Redacted], a najwyższe przy założeniach scenariusza C2, związanego ze zwiększonymi o 25% kosztami hospitalizacji na oddziale neurologii. Zarówno w przypadku terapii standardowej, jak i tej uzupełnionej preparatem Sativex, największe zmiany w wartościach QALYs obserwuje się przy zmianach wartości użyteczności (scenariusze J1 i J2). Największe

zmiany w wartościach ICER odnotowano w przypadku scenariuszy I1 (minimalne dawkowanie preparatu Sativex

[Redacted content]

Tabela 21. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, cena podstawowa

Czynnik podlegający zmianie	Opieka standardowa (SoC)		Sativex + Opieka standardowa (SoC)		Różnica		Cena progowa [PLN]
	Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 172,57
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 182,26
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 173,50
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 173,45
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 177,47
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 163,16
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 187,76
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 169,67
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 181,25
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 027,09
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 323,83
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 176,34
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 174,58
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2 170,40

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 503,93
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 079,09
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1 987,30
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 068,10
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 111,74
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 145,88
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 163,52
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 563,87
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1 921,80

3.2 Perspektywa wspólna, wariant z instrumentem podziału ryzyka (RSS)

3.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Opieka standardowa (SoC)		Sativex + Opieka standardowa (SoC)		Różnica		ICER [PLN]	Cena progowa [PLN]
Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują na efektywność kosztową terapii z wykorzystaniem preparatu Sativex w stosunku do samej terapii standardowej.

[Redacted content]

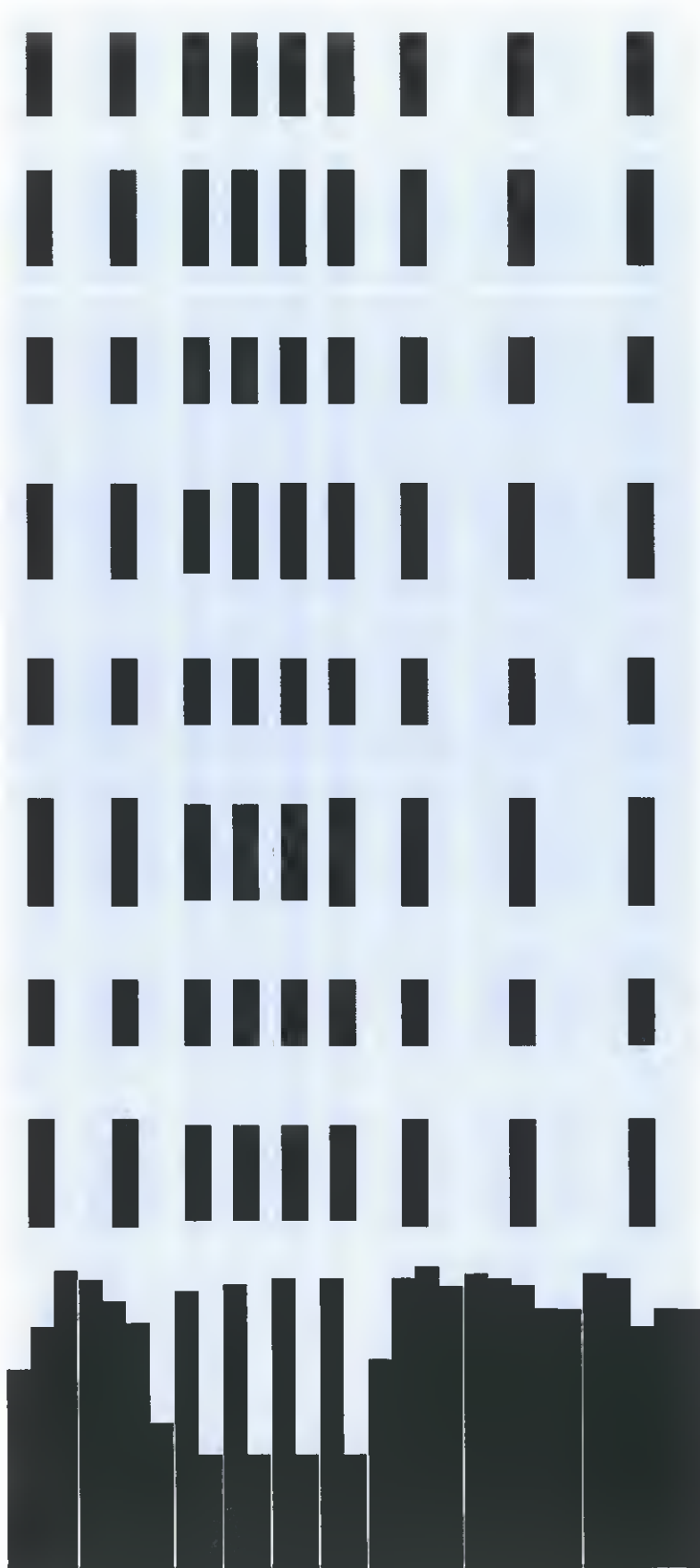
[Redacted content] Założenia oraz wyniki analizy przedstawia tabela poniżej.

[Redacted content]

[REDACTED]

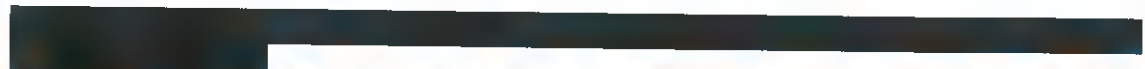
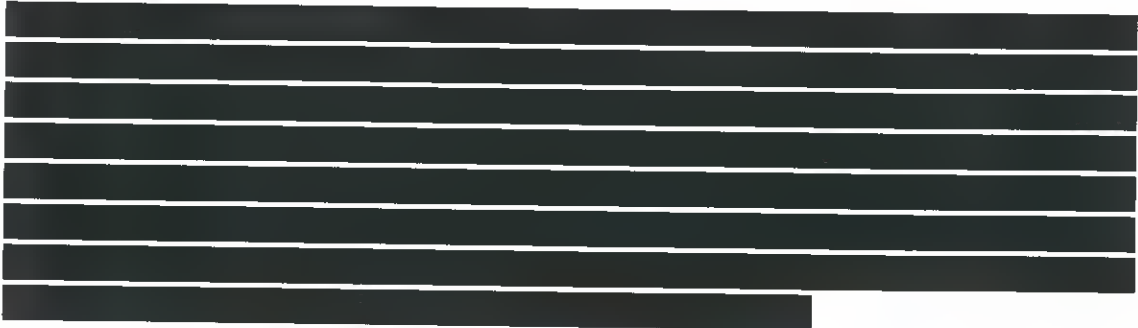
The table contains 12 columns and 8 rows of redacted data. At the bottom of the table, there is a bar chart with 12 bars, each corresponding to a column of the table. The bars vary in height, with the 5th and 6th bars being the tallest and the 12th bar being the shortest.

Sativex® w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym




3.3 Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.3.1 Analiza podstawowa

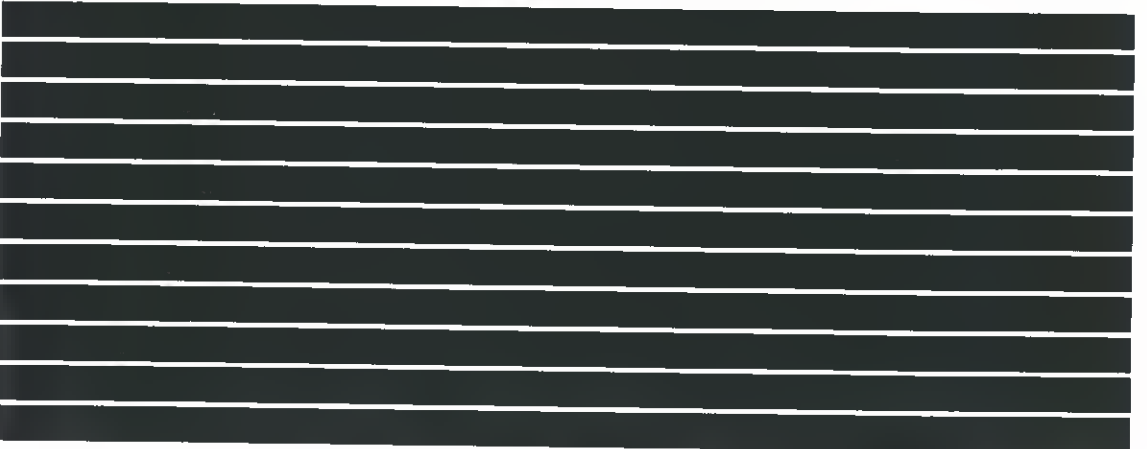


Opieka standardowa (SoC)		Sativex + Opieka standardowa (SoC)		Różnica		ICFR [PLN]	Cena progowa [PLN]
Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs	Koszty [PLN]	QALYs		



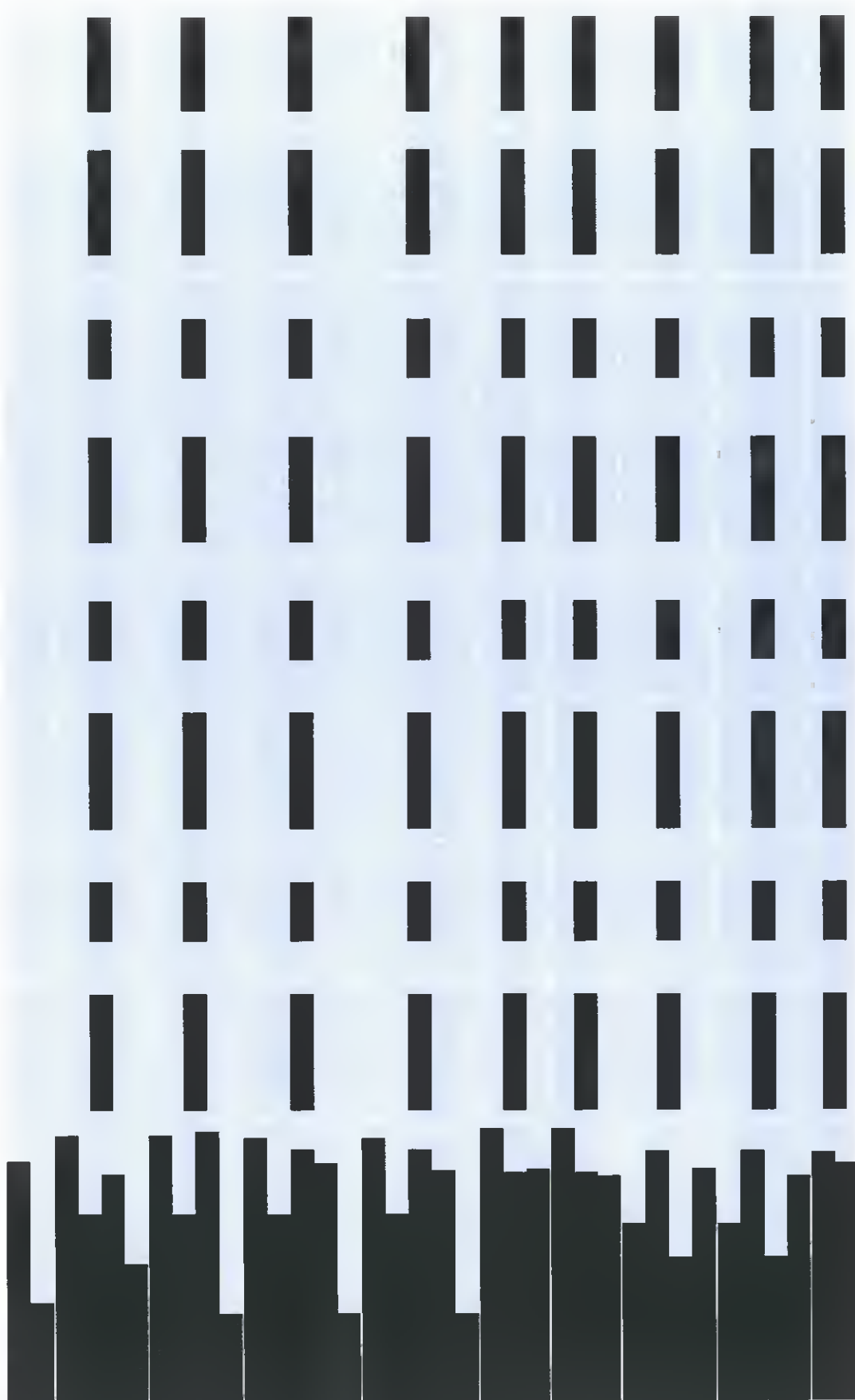
3.3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

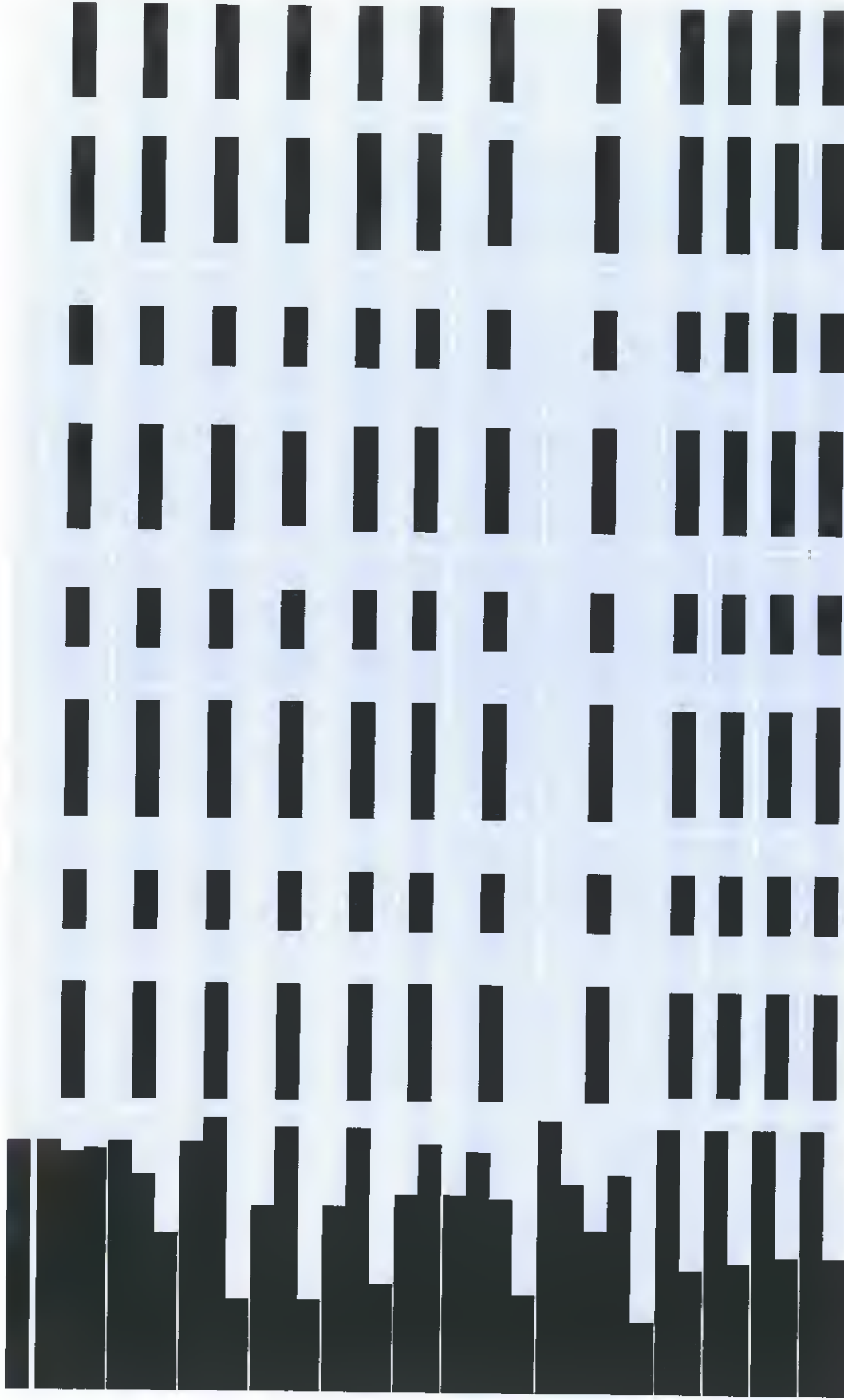
Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.



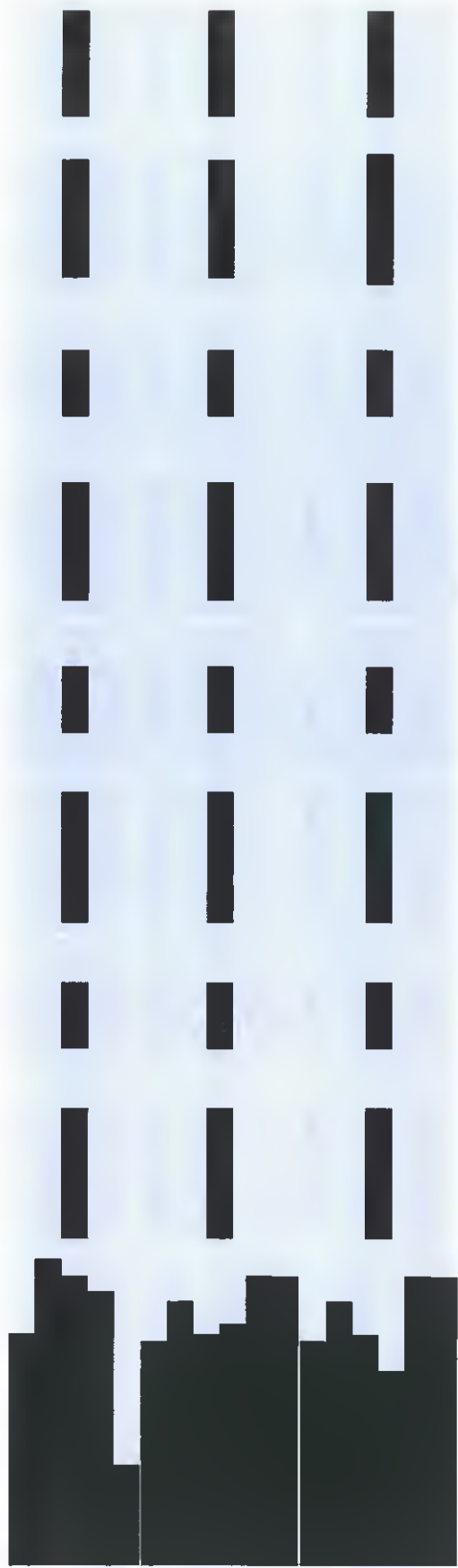


Sativex® w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym





Sativex® w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym



3.4 Perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.4.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

Opieka standardowa (SoC)		Sativex + Opieka standardowa (SoC)		Różnica		ICER	Cena progowa
Koszty	QALYs	Koszty	QALYs	Koszty	QALYs		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

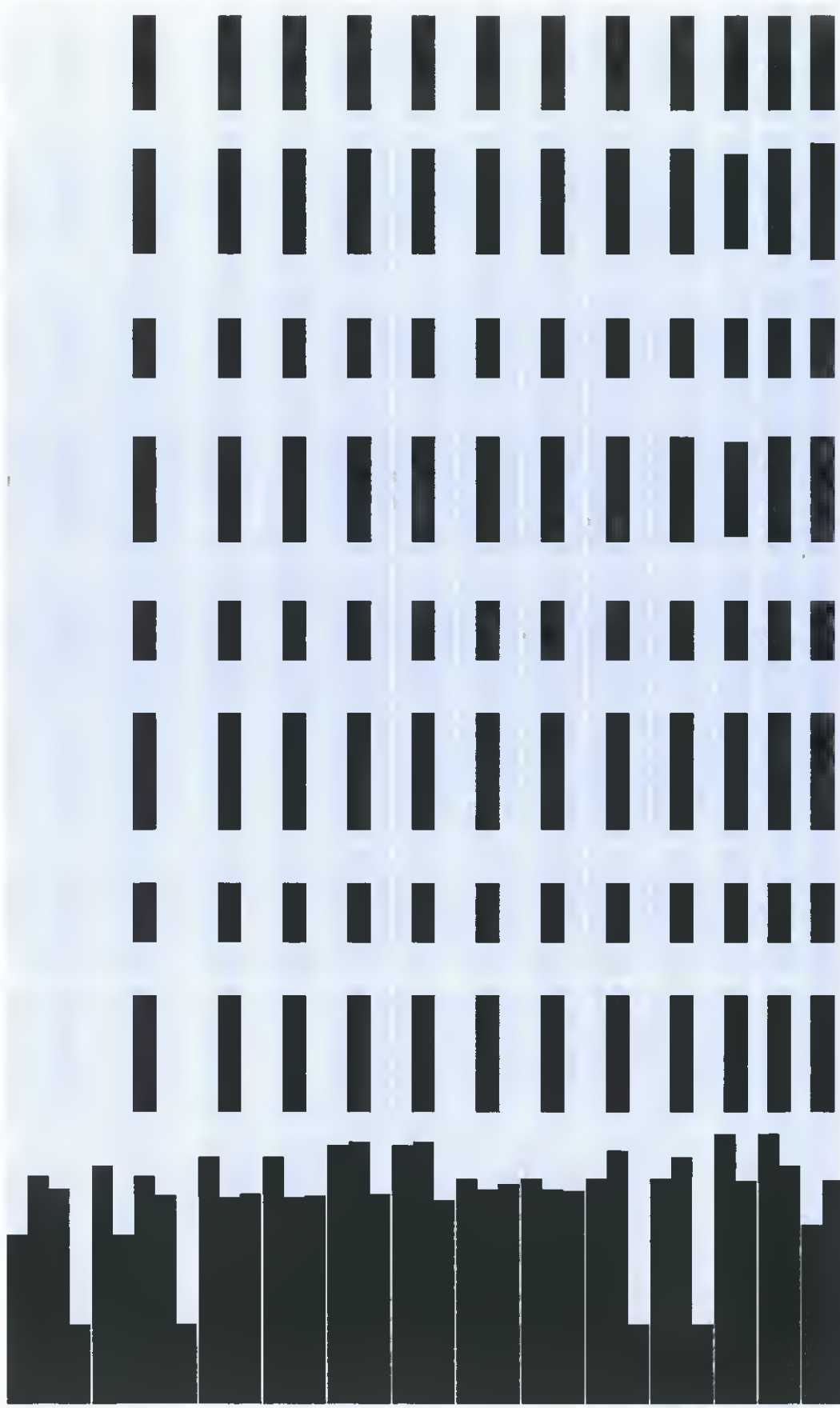
3.4.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują na efektywność kosztową terapii z wykorzystaniem preparatu Sativex w stosunku do samej terapii standardowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]





4 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia

Badanie Novotna 2011 jest głównym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex stosowanego jako uzupełnienie terapii standardowej u pacjentów ze spastycznością o nasileniu ciężkim, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło zadowalających rezultatów. Badanie złożone było z dwóch faz: pojedynczo zaślepionej fazy A, w której wszyscy pacjenci otrzymywali Sativex i podwójnie zaślepionej fazy B, w której mogli wziąć udział jedynie ci pacjenci, którzy osiągnęli zakładany poziom poprawy w zakresie spastyczności ($\geq 20\%$ mierzonej w skali NRS). Przeprowadzona analiza wykazała, że Sativex łagodzi spastyczność, szczególnie w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, u których obserwuje się wstępną odpowiedź na leczenie. Ponadto lek ten pozytywnie wpływa na szereg objawów towarzyszących spastyczności, przede wszystkim poprawia motorykę i mobilność pacjentów, łagodzi dolegliwości związane ze skurczami i bólem oraz zaburzenia snu, a także poprawia jakość życia chorych. Działania niepożądane pojawiające się w badaniach miały najczęściej łagodny lub umiarkowany charakter i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex potwierdzają także dane z rejestrów oraz długoterminowych badań otwartych oraz fakt, że lek ten coraz częściej pojawia się w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Celem pracy była ocena ekonomiczna preparatu Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) stosowanego w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność. Przeprowadzono analizę efektywności kosztów w oparciu model Markowa, w którym wykorzystano przede wszystkim dane z badania Novotna 2011, uzupełnione o inne źródła, w tym badania epidemiologiczne i tablice populacyjne, długoterminowe badania otwarte analizujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex oraz rejestr pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Model dopasowano do polskiego systemu opieki nad pacjentami ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym wykorzystując dane opublikowane przez Orlewska i wsp. 2005.⁹ W konstrukcji modelu wykorzystano wyniki spastyczności mierzonej skalą NRS jako czynnika pozwalającego na podział pacjentów na 3 grupy związane z nasileniem spastyczności (spastyczność lekka, średnia, ciężka), którym odpowiadały poszczególne stany zdrowia, w jakich mógł znajdować się pacjent. W analizie podstawowej wykorzystano horyzont pięcioletni, ze względu na pogłębianie się spastyczności w czasie oraz stosunkowo wysoki odsetek pacjentów przerywających leczenie, co sprawia, że pod koniec takiego okresu liczba osób wciąż przyjmujących Sativex będzie niska (w analizie wrażliwości testowano także krótsze horyzonty analizy). Ze względu na łagodny charakter zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących Sativex model nie obejmuje bezpośrednio związanych z nimi danych. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tj.: chorego i płatnika

publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego. W obu przypadkach rozpatrywano 2 warianty, tzn.: bez proponowanego przez producenta leku instrumentu podziału ryzyka (RSS) i z proponowanym RSS. W celu zbadania wpływu poszczególnych założeń analizy podstawowej przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości. Model analizy został wykonany przy użyciu oprogramowania Microsoft Excel i dostarczony przez producenta leku.

Analiza wykazała, że uzupełnienie terapii standardowej preparatem Sativex:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 Wnioski

Analiza ekonomiczna oparta na wynikach badania Novotna 2011, innych opublikowanych danych epidemiologicznych, populacyjnych i klinicznych oraz danych kosztowych specyficznych dla polskiego systemu opieki zdrowotnej wykazała, że uzupełnienie terapii standardowej preparatem Sativex w populacji pacjentów z ciężką spastycznością jest postępowaniem kosztowo-efektywnym w porównaniu do opieki standardowej stosowanej samodzielnie.

Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2014 r.

Tabela 28. Wycena punktu dla świadczenia: leczenie szpitalne - neurologia hospitalizacja (03.4220.030.02).

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	184 575 075,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	203 561 122,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 W Lublinie	223 192 520,00	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	126 011 767,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	42 492 445,39	51,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne Kraków-Śródmieście	305 800 558,08	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny Warszawa	207 136 684,00	52,00
Opolski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kędzierzynie-Koźlu	51 720 292,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	158 107 053,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	137 949 501,00	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Gdańsk	272 950 552,12	52,00
Śląski	SP Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca	189 527 731,82	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespólny w Kielcach	136 941 476,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	114 986 753,00	52,00
Wielkopolski	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem opiekuńczo-leczniczym. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej z Siedzibą w Poznaniu przy ul. Szwajcarskiej 3	137 220 355,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	161 300 091,41	52,00
	Mediana		52,00

Tabela 29. Wycena punktu dla świadczenia: rehabilitacja lecznicza – fizjoterapia ambulatoryjna (05.1310.208.02).

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "CREATOR" Wrocław	5 859 653,37	0,99
Kujawsko-Pomorski	SPZOZ 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Bydgoszcz	2 427 802,50	1,00
Lubelski	Zakład Leczniczy "Uzdrowisko Nałęczów" Spółka Akcyjna	2 734 570,15	0,95
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	1 878 773,00	1,00
Łódzki	Szpital Wojewódzki im. Prymasa Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	5 236 034,79	0,96
Małopolski	ORNR "Krzeszowice" - Lecznictwo Szpitalne Krzeszowice	10 439 095,75	0,97
Mazowiecki	Niepubliczny Zespół Leczniczo-Rehabilitacyjny Centrum Kompleksowej Rehabilitacji sp. z o.o. Konstancin-Jeziorna	19 186 374,72	1,16
Opolski	Opolskie Centrum Rehabilitacji Korfantów	4 274 374,14	1,10
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	4 533 788,34	1,11
Podlaski	Szpital Wojewódzki Im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego Łomża	5 177 340,56	1,00
Pomorski	Szpital Specjalistyczny W Kościerzynie Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	7 962 015,90	1,04
Śląski	Sp ZOZ "Repty" Górnośląskie Centrum Rehabilitacji Tarnowskie-Góry	17 782 883,76	1,05
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Rehabilitacji W Czarnieckiej Górze	7 153 791,60	1,00
Warmińsko-Mazurski	Elbląski Szpital Specjalistyczny z Przychodnią Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Elblągu	4 231 511,40	1,05
Wielkopolski	Boni Fratres Marysiniensis sp.z o.o. Szpital Zakonu Bonifratrów św. Benedykta Menni w Piaskach	6 823 964,40	1,15
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Choszcznie	4 817 595,38	1,10
	Mediana		1,02

Tabela 30. Wycena punktu dla świadczenia: rehabilitacja lecznicza – fizjoterapia domowa (05.1310.209.02).

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	N.Z.O.Z. Ośrodek Rehabilitacji EURO-MED. sp.z o.o. Tychy	251 689,48	1,00
Kujawsko-Pomorski	ACTIV MEDICA sp. z o.o. Bydgoszcz	56 754,00	1,00
Lubelski		brak	
Lubuski		brak	
Łódzki		brak	
Małopolski		brak	
Mazowiecki	N.Z.O.Z. Ośrodek Rehabilitacji EURO-MED. sp.z o.o. Tychy	404 993,60	1,10
Opolski		brak	
Podkarpacki	Ośrodek Profilaktyki I Rehabilitacji. Iwonicz Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej OMNI_MED Białystok	109 166,40	0,90
Podlaski		492 750,00	0,90
Pomorski		brak	
Śląski	Danuta Kryś, Krzysztof Kryś, Anna Kryś Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Opieki i Rehabilitacji " Zdrowie " s.c. Częstochowa	664 949,64	0,99
Świętokrzyski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Lib-Med" Barbara Liberek Pińczów	404 649,00	1,00
Warmińsko-Mazurski		brak	brak
Wielkopolski	N.Z.O.Z. Ośrodek Rehabilitacji EURO-MED. sp.z o.o. Tychy	153 573,84	0,98
Zachodniopomorski		brak	
	Mediana		1,00

Tabela 31. Wycena punktu dla świadczenia: lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (05.1300.207.02).

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Creator" Wrocław	5 859 653,37	1,17
Kujawsko-Pomorski	SPZOZ 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Bydgoszcz	2 427 802,50	1,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 W Lublinie	5 220 955,76	0,99
Lubuski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Zielonej Górze	3 766 285,70	1,15
Łódzki	Szpital Wojewódzki im. Prymasa Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	6 840 325,02	1,03
Małopolski	ORNR "Krzeszowice" - Lecznictwo Szpitalne	10 439 095,75	1,30
Mazowiecki	Niepubliczny Zespół Leczniczo-Rehabilitacyjny Centrum Kompleksowej Rehabilitacji sp. z o.o.	19 186 374,72	1,30
Opolski	Opolskie Centrum Rehabilitacji Korfantów	8 716 143,22	1,07
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	4 533 788,34	1,11
Podlaski	Szpital Wojewódzki im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego Łomża	5 177 340,56	1,05
Pomorski	Szpital Specjalistyczny w Kościerzynie Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Kościerzyna	8 011 564,50	1,02
Śląski	SP ZOZ "Repty" Górnośląskie Centrum Rehabilitacji Tarnowskie Góry	17 782 883,76	1,16
Świętokrzyski	"Uzdrowisko Busko-Zdrój" Spółka Akcyjna	8 060 816,60	0,90
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Rehabilitacyjny w Górowie Iławeckim*	4 391 668,70	1,20
Wielkopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Msw Centrum Rehabilitacji w Górznie	5 514 661,04	1,15
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Choszcznie	8 961 416,96	1,11
	Mediana		1,11

* umowę o najwyższej wartości miał szpital dziecięcy, w zestawieniu ujęto szpital z najwyższą umową dotyczącą leczenia dorosłych pacjentów.

Tabela 32. Wycena punktu dla świadczenia: świadczenia pielęgniarские i opiekuńcze – świadczenia opiekuńcze w opiece długoterminowej domowej (14.2142.026.04).

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Zespół Opieki Zdrowotnej Caritas Diecezji Legnickiej Legnica	2 632 528,00	28,00
Kujawsko-Pomorski	Niepubliczny Zakład Pielęgnacyjno-Opiekuńczy we Włocławku utworzony przez Wiesława Fereńca	497 666,00	26,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Nr 1 w Bełżycach	955 272,00	26,00
Lubuski	Szpital Na Wyspie Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością Żary	1 952 312,00	24,00
Łódzki	Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej 'Fel-Med' Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością Łódź -Widzew	5 124 922,50	22,5
Małopolski	Centrum Medyczne "Betamed" Katowice	4 683 096,00	24,30
Mazowiecki	Medi-System Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Warszawa	12 050 825,40	25,00
Opolski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Caritas Diecezji Opolskiej	2 137 759,78	26,06
Podkarpacki	Zespół Opieki Zdrowotnej Nr 2 Rzeszów	2 611 915,00	27,00
Podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	1 618 744,00	23,50
Pomorski	Niepubliczny Zespół Opieki Zdrowotnej "Złota Jesień" Gdańsk	588 322,40	11,20
Śląski	Centrum Medyczne "Betamed" Katowice	10 846 850,85	26,00
Świętokrzyski	Centrum Medyczne "Zdrowie" w Kielcach	4 999 327,20	25,2
Warmińsko-Mazurski	Caritas Archidiecezji Warmińskiej Olsztyn	1 341 613,25	28,00
Wielkopolski	Zakład Pielęgnacyjno - Opiekuńczy "Hanna" Ostrów Wielkopolski	3 147 188,00	26,00
Zachodniopomorski	Zakład Domowej Opieki Długoterminowej Nowogard	866 160,00	24,00
	Mediana		25,60

Tabela 33. Wycena punktu dla świadczenia: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – badania rezonansu magnetycznego (02.7250.072.02).

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Summaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Euromedic Dolnośląskie Centrum Medyczne Wrocław-Krzyki	15 925 536,60	9,49
Kujawsko-Pomorski	Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	9 488 872,80	8,80
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	7 835 470,60	8,50
Lubuski	Euromedic Lubuskie Centrum Medyczne	5 455 082,76	9,29
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	4 343 392,20	8,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne Kraków-Śródmieście	6 238 173,40	8,60
Mazowiecki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Magodent Warszawa	7 297 405,00	9,00
Opolski	Helimed Diagnostic Imaging sp. z o.o. Spółka Komandytowa Katowice	7 263 608,50	8,25
Podkarpacki	Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej Asklepios B. P. Spółka z o.o. Rzeszów	3 628 602,20	8,50
Podlaski	TMS diagnostyka sp. z o.o. Warszawa	7 524 431,00	9,50
Pomorski	Euromedic Pomorskie Centrum Medyczne Gdańsk	13 738 243,60	8,27
Śląski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Helimed Katowice	10 610 558,50	8,50
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	11 380 348,20	8,90
Warmińsko-Mazurski	Nu-Medic Pracownie Diagnostyczne Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Olsztyn	5 125 844,00	8,00
Wielkopolski	Euromedic Wielkopolskie Centrum Medyczne	8 328 192,80	8,90
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespólny Szczecin	5 173 222,90	8,90
	Mediana		8,70

Tabela 34. Wycena punktu dla świadczenia: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – świadczenie w zakresie neurologii (02.1220.001.02).

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	9 223 220,30	9,20
Kujawsko-Pomorski	Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	9 094 166,60	8,50
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	9 358 471,70	8,70
Lubuski	Aldemed Centrum Medyczne Zielona Góra	6 714 550,00	8,90
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	12 432 044,66	8,10
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne Kraków-Śródmieście	21 490 642,07	9,30
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	23 627 334,30	10,00
Opolski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kędzierzynie-Koźlu	5 355 387,40	10,00
Podkarpacki	Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	11 754 025,70	8,50
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	6 782 780,80	9,30
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Gdańsk	14 493 318,42	8,50
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	15 825 290,12	8,90
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	9 525 711,30	8,64
Warmińsko-Mazurski	"Pro-Medica" W Elku Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością*	4 226 269,20	9,00
Wielkopolski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Euromed Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Poznań	5 314 632,12	9,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	11 466 922,40	8,57
	Mediana		8,90

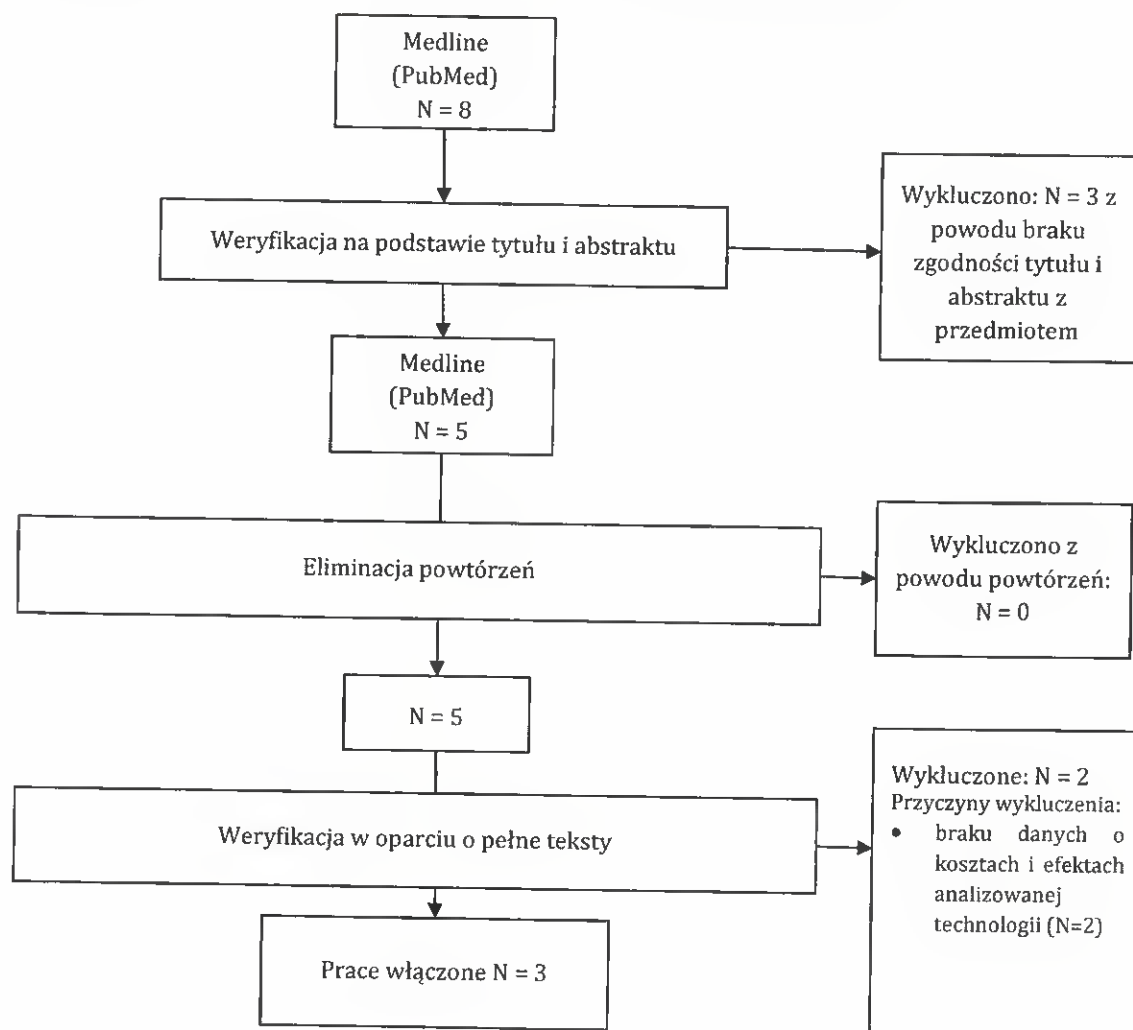
* umowę o najwyższej wartości miał szpital dziecięcy, w zestawieniu ujęto szpital z najwyższą umową dotyczącą leczenia dorosłych pacjentów.

Aneks 2. Strategia przeglądu badań ekonomicznych

Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.04.2014.
Przeszukiwanie powtórzono 09.07.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	43158
#2	Sclerosis, Multiple [tw]	2
#3	Sclerosis, Disseminated [tw]	1
#4	Disseminated Sclerosis [tw]	610
#5	Multiple Sclerosis, Acute Fulminating [tw]	0
#6	Multiple sclerosis [tw]	56003
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	56730
#8	"Muscle Spasticity"[Mesh]	6572
#9	Spasticity [tw]	11090
#10	#8 OR #9	11090
#11	"tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination" [Supplementary Concept]	56
#12	GW 1000 [tw]	5
#13	GW1000 [tw]	0
#14	GW-1000 [tw]	5
#15	tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination [tw]	56
#16	"Cannabinoids"[Mesh]	9854
#17	Cannabinoids [tw]	7602
#18	Cannabinoid [tw]	11658
#19	Nabiximols [tw]	32
#20	THC/CBD [tw]	15
#21	THC:CBD [tw]	32
#22	cannabis extract [tw]	88
#23	cannabis based medicine [tw]	22
#24	Sativex [tw]	91
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	17757
#26	"Economics"[Mesh]	483663
#27	Economics [tw]	375930
#28	cost [tw]	324463
#29	#26 OR #27 OR #28	737081
#30	#7 AND #10 AND #25 AND #29	8

Aneks 3. Diagram selekcji badań ekonomicznych



Aneks 4. Przegląd modeli ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania preparatu Sativex u pacjentów ze spastycznością o przebiegu ciężkim, wynikającą ze stwardnienia rozsianego, u których brak wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność. Strategię przeglądu dla bazy Medline przedstawiono w aneksie 2. W aneksie 3 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Przegląd systematyczny dotyczył opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku – nie selekcjonowano prac w oparciu o inne kryteria.

Odnaleziono 3 publikacje oceniające koszty i efekty zdrowotne stosowania preparatu Sativex w 3 krajach (Hiszpania, Niemcy, Wielka Brytania). Przy założeniach odpowiadających warunkom hiszpańskim terapia preparatem Sativex jest terapią dominującą, zaś w warunkach niemieckich leczenie z wykorzystaniem preparatu Sativex oceniano jako kosztowo-efektywne. Jedynie w przypadku analizy zakładającej warunki brytyjskie wyniki przekraczają akceptowalny próg finansowania terapii.

Tabela 36. Publikacje włączone do opracowania.

Publikacja	Populacja	Kraj oceny	Interwencja	Komparator	Wyniki
Slof J, Gras A. Sativex® in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model. Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 12(4). 525–538 (2012)	Zgodna z zarejestrowanym wskazaniem preparatu Sativex	Hiszpania, Niemcy	Sativex + postępowanie standardowe	Postępowanie standardowe	W analizie podstawowej wartość ICER dla preparatu Sativex oszacowano na 11 214 EUR/QALY w warunkach niemieckich. W Hiszpanii terapia preparatem Sativex dla danych z 2010 r. jest opcją dominującą, pozwalającą na oszczędności w wysokości 3496 EUR (w przeliczeniu na 1 pacjenta).
Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang JA, Stein K. Cost Effectiveness of Oromucosal Cannabidiol-Based Medicine (Sativex®) for Spasticity in Multiple Sclerosis. Pharmacoeconomics 2012;30(12):1157–1171	Zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, u której nie zaobserwowano adekwatnej odpowiedzi na postępowanie standardowe	Wielka Brytania	Sativex + postępowanie standardowe	Postępowanie standardowe z wykorzystaniem środków takich jak baklofen, tyzaniidyna, gabapentyna, diazepam, klonazepam i dantrolen. W modelu wykorzystano także opcję leczenia pompą baklofenową i toksyną botulinową	W analizie podstawowej podawanie preparatu Sativex wraz z doustnymi lekami przeciwspastycznymi skutkowało kosztem inkrementalnym w wysokości £7600 i zyskiem QALY równym 0,15 na osobę w analizowanym pięcioletnim okresie (ICER=£49 300 na QALY).
Flachenecker P. A new multiple	Pacjenci ze spastycznością	Niemcy	Sativex +	Postępowanie standardowe	W analizie podstawowej wartość ICER dla

sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. Expert Rev. Neurother. 13(3 Suppl. 1), 15-19 (2013)	u których brak jest odpowiedzi na leczenie I i/lub II linii*	postępowanie standardowe	preparatu Sativex oszacowano na 11 060 EUR/QALY, którą to wartość określono jako niższą od powszechnie przyjętych progów opłacalności (np. przez NICE w Wielkiej Brytanii). Co najmniej część modelu i założeń oparto na wyżej wymienionej publikacji Siof 2012.
--	--	--------------------------	--

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów. * ze względu na odniesienie do publikacji Siof 2012 oraz Novotna 2011 można przypuszczać, że była to populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

Aneks 5. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych

Tabela 37. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych

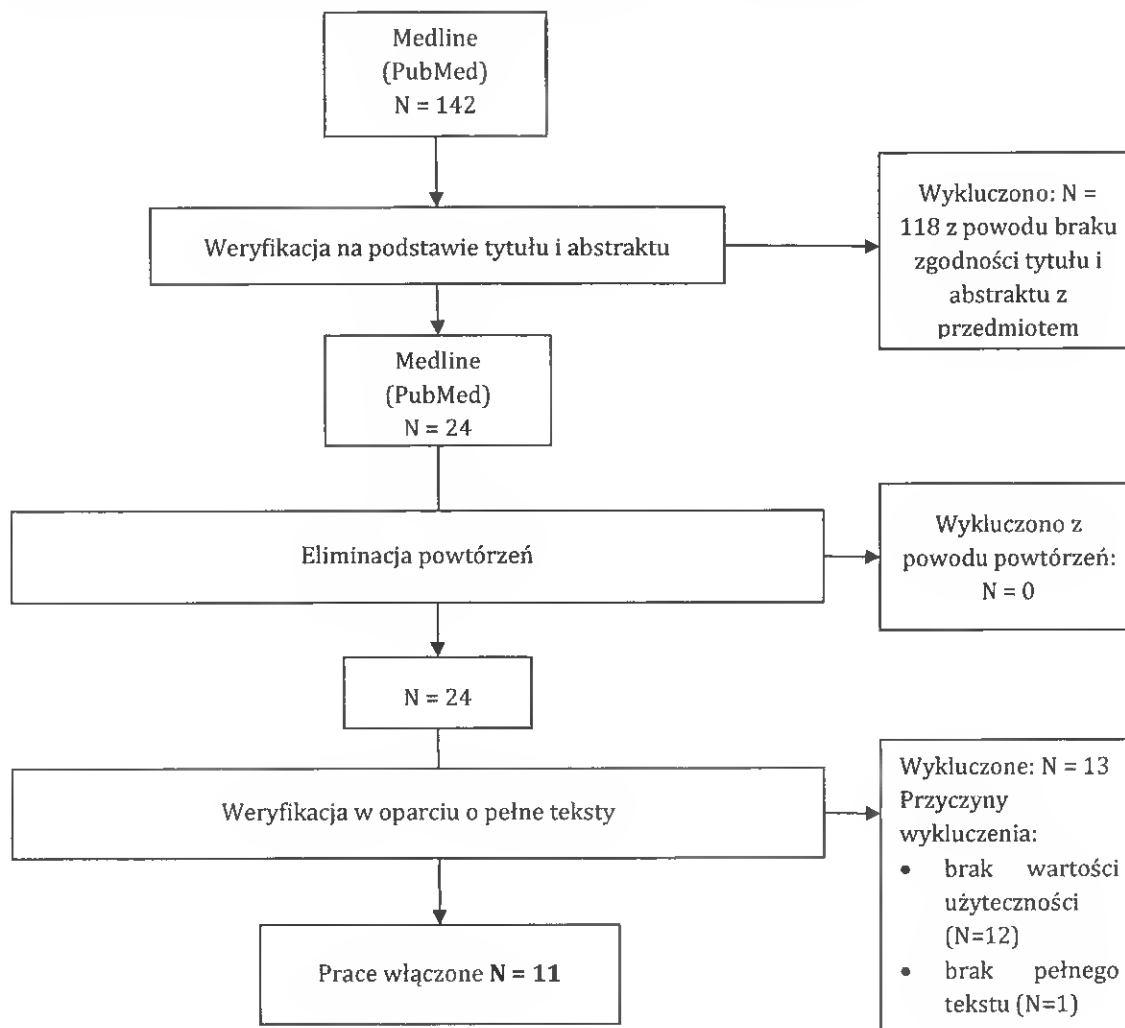
Kod badania	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Berger 2013	Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. Expert Rev Neurother. 2013 Feb;13 (3 Suppl 1):3	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
García-Merino 2013	García-Merino A. Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. Expert Rev Neurother. 2013 Feb;13(3 Suppl 1):9-13	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii

Aneks 6. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 38. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.04.2014.
Przeszukiwanie powtórzono 09.07.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	43158
#2	Sclerosis, Multiple [tw]	2
#3	Sclerosis, Disseminated [tw]	1
#4	Disseminated Sclerosis [tw]	610
#5	Multiple Sclerosis, Acute Fulminating [tw]	0
#6	Multiple sclerosis [tw]	56003
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	56730
#8	"Muscle Spasticity"[Mesh]	6572
#9	Spasticity [tw]	11090
#10	#8 OR #9	11090
#11	utilit*[Text Word]	120327
#12	"Quality of Life"[Mesh]	114011
#13	Quality of Life [tw]	187594
#14	"quality"[tw] AND "life"[tw]	214727
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	328684
#16	#7 AND #10 AND #15	142

Aneks 7. Selekcja badań dotyczących użyteczności



Aneks 8. Przegląd badań pod kątem wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z nasileniem spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie danych PubMed (ograniczono się do wyników w językach angielskim i polskim). Opis kwerend umieszczono w aneksie 5, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 6 niniejszej analizy. Przegląd systematyczny wykonano w sposób umożliwiający odszukanie wartości użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 39. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Spastyczność łagodna (mild, NRS:3,2±2,1)	0,604	
Spastyczność średnia (moderate, NRS: 4,5±2,2)	0,523	Zettl 2013, Slof 2012 (MOVE 1)
Spastyczność ciężka (severe, NRS: 6,2±2,4)	0,325	
Stwardnienie rozsiane – przebieg łagodny (EDSS<3,0)	0,76	Berger 2013 za Kobelt 2001
Stwardnienie rozsiane – przebieg ciężki (EDSS≥6,5)	0,23	
Spastyczność łagodna (mild, NRS<3,3)	0,6112	Flachenecker 2013, Slof 2012
Spastyczność średnia (moderate, NRS <3,3; 6,6))	0,5589	(wartości z badania Novotna 2011)
Spastyczność ciężka (severe, NRS <6,6)	0,4321	
Spastyczność łagodna (mild, NRS: 1-3)	0,6	
Spastyczność ciężka (severe, NRS <7-10)	0,3	Flachenecker 2014
średnia użyteczność w badaniu (pacjenci ze spastycznością łagodną, średnią lub ciężką)	0,5	
Spastyczność łagodna (mild, NRS: 0-3)	0,54	
Spastyczność średnia (moderate, NRS: 4-6)	0,26	
Spastyczność ciężka (severe, NRS: 7-10)	0,03	Svensson 2013
Średnio u analizowanych pacjentów	0,37	
Średnio u pacjentów ze spastycznością w MS na początku badania (i brak odpowiedzi)	0,48	
Średnio u pacjentów ze spastycznością w MS na koniec badania (po podaniu preparatu Sativex)	0,57	Lu 2012, Oreja-Guevara 2012, Vermesh 2011
Stwardnienie rozsiane (średnio)	0,41	McCrone 2008

Średnio u pacjentów ze spastycznością w MS kwalifikującą się do wszczepienia pompy baklofenowej	0,449	Beard 2003 za Sampson 2000
Średnio u pacjentów ze spastycznością w MS po wszczepieniu pompy baklofenowej	0,675	

Nasilenie spastyczności*	MOVE 1	Z badania Novotna 2011	Svensson 2013
Łagodna (NRS<3)	0,604	0,6112	0,54
Średnia (NRS: 3-6)	0,523	0,5589	0,26
Ciężka (NRS >6)	0,325	0,4321	0,03

* podane przedziały mają charakter orientacyjny, szczegółowe zakresy NRS odpowiadające nasileniu spastyczności w poszczególnych badaniach zostały przedstawione w tabeli 38.

Tabela 40. Przegląd badań pod kątem użyteczności – prace włączone.

Kod badania	Publikacja
Zettl 2013	Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P. Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). Eur J Health Econ. 2013 Dec 1. [Epub ahead of print]
Slof 2012	Slof J, Gras A. Sativex® in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model. Expert Rev Pharmacoecon. Outcomes Res. 12(4), 525-538 (2012)
Berger 2013	Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. Expert Rev Neurother. 2013 Feb;13(3 Suppl 1):3-7. doi: 10.1586/ern.13.3.
Flachenecker 2013	Flachenecker P. A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. Expert Rev Neurother. 2013 Feb;13(3 Suppl 1):15-9. doi: 10.1586/ern.13.1.
Flachenecker 2014	Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life. Acta Neurol Scand 2014; 129: 154-162.
Svensson 2013	Svensson J, Borg S, Nilsson P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. Acta Neurol Scand. 2014 Jan;129(1):13-20. doi: 10.1111/ane.12139.
Lu 2012	Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex®) for spasticity in multiple sclerosis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1157-71
Oreja-Guevara 2012	Oreja-Guevara C. Clinical efficacy and effectiveness of Sativex, a combined cannabinoid medicine, in multiple sclerosis-related spasticity. Expert Rev Neurother. 2012 Apr;12(4 Suppl):3-8.
Vermersh 2011	Vermersch P. Sativex(®) (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), an endocannabinoid systemmodulator: basic features and main clinical data. Expert Rev Neurother. 2011 Apr;11(4 Suppl):15-9.
McCrone 2008	McCrone P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A. Multiple sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability. Pharmacoeconomics. 2008;26(10):847-60.
Beard 2003	Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. Health Technol Assess. 2003;7(40).

W publikacjach Berger 2013 oraz Beard 2003 wykorzystano wartości użyteczności pochodzące z nieodnalezionych w przeglądzie systematycznych publikacji Kobelt 2001 oraz Sampson 2000.

Kobelt 2001:

Kobelt G, Lindgren P, Smala A; the German MS Study Group. Costs and quality of life in multiple sclerosis. A cross-sectional observational study in Germany. Eur. J. Health Econ. 2, 60–68 (2001). (pozycja nr 7 w Berger 2013)

Sampson 2000

Sampson F, Hayward A, Evans G, Touch S, Morton R, Vloeburghs M, et al. The effectiveness of intrathecal baclofen in the management of patients with severe spasticity. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research; 2000; pp. 1–88. (pozycja 91 w Beard 2003)

Aneks 9. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności

Tabela 41. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności

Kod badania	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Kes 2013	Kes VB, Cengić L, Cesarik M, Tomas AJ, Zavoreo I, Matovina LZ, Corić L, Drnasin S, Demarin V. Quality of life in patients with multiple sclerosis. <i>Acta Clin Croat.</i> 2013 Mar;52(1):107-11.	brak wartości użyteczności
Negahban 2013	Negahban H, Rezaie S, Goharpey S. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. <i>Clin Rehabil.</i> 2013 Dec;27(12):1126-36.	brak wartości użyteczności
Arroyo 2013	Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. <i>Int J Neurosci.</i> 2013 Dec;123(12):850-8.	brak wartości użyteczności
Tarakci 2013	Tarakci E, Yeřdan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. <i>Clin Rehabil.</i> 2013 Sep;27(9):813-22.	brak wartości użyteczności
Collongues 2013	Collongues N, Vermersch P. Multiple sclerosis spasticity: 'state-of-the-art' questionnaire survey of specialized healthcare professionals. <i>Expert Rev Neurother.</i> 2013 Feb;13(3 Suppl 1):21-5.	brak wartości użyteczności
García-Merino 2013	García-Merino A. Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. <i>Expert Rev Neurother.</i> 2013 Feb;13(3 Suppl 1):9-13	brak wartości użyteczności
Schwartz 2012	Schwartz CE, Bode RK, Vollmer T. The symptom inventory disability-specific short forms for multiple sclerosis: reliability and factor structure. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 2012 Sep;93(9):1629-1636.e2	brak wartości użyteczności
Zwibel 2009	Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. <i>Adv Ther.</i> 2009 Dec;26(12):1043-57.	brak wartości użyteczności
Bensmail 2009	Bensmail D, Ward AB, Wissel J, Motta F, Saltuari L, Lissens J, Cros S, Beresniak A. Cost-effectiveness modeling of intrathecal baclofen therapy versus other interventions for disabling spasticity. <i>Neurorehabil Neural Repair.</i> 2009 Jul-Aug;23(6):546-52	brak pełnego tekstu
Crayton 2006	Crayton HJ, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. <i>Clin Ther.</i> 2006 Apr;28(4):445-60.	brak wartości użyteczności
Zahavi 2004	Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2004 Nov;75(11):1553-7.	brak wartości użyteczności
Rizzo 2004	Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. <i>Mult Scler.</i> 2004 Oct;10(5):589-95.	brak wartości użyteczności
Steultjens 2003	Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Cardol M, Van de Nes JC, Van den Ende CH. Occupational therapy for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2003;(3):CD003608.	brak wartości użyteczności

Aneks 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia

Tabela 42. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w pierwszym cyklu.

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9643	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00030
Średnie	0,0000	0,9864	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9940	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9998	0,0000	0,0000	0,0003
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9998	0,0000	0,0003
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9998	0,0003
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 43. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 2 do 13 (każdy cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9643	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00037
Średnie	0,0000	0,9863	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,00037
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9939	0,0000	0,0000	0,0000	0,00037
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9996	0,0000	0,0000	0,00037
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9996	0,0000	0,00037
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9996	0,00037
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 44. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 14 do 25 (każdy cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9642	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00041
Średnie	0,0000	0,9863	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,00041
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9939	0,0000	0,0000	0,0000	0,00041
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9996	0,0000	0,0000	0,00041
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9996	0,0000	0,00041
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9996	0,00041
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 45. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 26 do 37 (każdy cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9642	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00045
Średnie	0,0000	0,9862	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,00045
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9938	0,0000	0,0000	0,0000	0,00045
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,0000	0,00045
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,00045
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,00045
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 46. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 38 do 49 (każdy cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9641	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00049
Średnie	0,0000	0,9862	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,00049
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9938	0,0000	0,0000	0,0000	0,00049
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,0000	0,00049
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,00049
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,00049
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 47. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 50 do 61 (każdy cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9641	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00054
Średnie	0,0000	0,9861	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,00054
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9937	0,0000	0,0000	0,0000	0,00054
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,0000	0,00054
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,00054
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,00054
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 48. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 62 do 65 (każdy cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9641	0,0204	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,00054
Średnie	0,0000	0,9861	0,0133	0,0000	0,0000	0,0000	0,00054
Ciężkie	0,0000	0,0057	0,9937	0,0000	0,0000	0,0000	0,00054
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,0000	0,00054
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,0000	0,00054
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9995	0,00054
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 49. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) w 1 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9997	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,00030
Średnie	0,6347	0,3650	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,00030
Ciężkie	0,2786	0,7211	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,00030
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9997	0,0000	0,0000	0,00030
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9997	0,0000	0,00030
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9997	0,00030
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 50. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) w cyklach od 2 do 4 (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,8953	0,0640	0,0000	0,0403	0,0000	0,0000	0,00033
Średnie	0,2239	0,6778	0,0577	0,0000	0,0403	0,0000	0,00033
Ciężkie	0,0000	0,0000	0,9594	0,0000	0,0000	0,0403	0,00033
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9643	0,0204	0,0150	0,00033
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9863	0,0133	0,00033
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9939	0,00033
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 51. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 5 do 13 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9380	0,0198	0,0146	0,0273	0,0000	0,0000	0,00033
Średnie	0,0000	0,9594	0,0130	0,0000	0,0273	0,0000	0,00033
Ciężkie	0,0000	0,0056	0,9668	0,0000	0,0000	0,0273	0,00033
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9643	0,0204	0,0150	0,00033
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9863	0,0133	0,00033
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9939	0,00033
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 52. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 14 do 25 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9379	0,0198	0,0146	0,0273	0,0000	0,0000	0,00037
Średnie	0,0000	0,9594	0,0130	0,0000	0,0273	0,0000	0,00037
Ciężkie	0,0000	0,0056	0,9668	0,0000	0,0000	0,0273	0,00037
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9643	0,0204	0,0150	0,00037
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9863	0,0133	0,00037
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9939	0,00037
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 53. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 26 do 37 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9379	0,0198	0,0146	0,0273	0,0000	0,0000	0,00041
Średnie	0,0000	0,9593	0,0130	0,0000	0,0273	0,0000	0,00041
Ciężkie	0,0000	0,0056	0,9667	0,0000	0,0000	0,0273	0,00041
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9642	0,0204	0,0150	0,00041
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9863	0,0133	0,00041
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9939	0,00041
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 54. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 38 do 49 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9379	0,0198	0,0146	0,0273	0,0000	0,0000	0,00045
Średnie	0,0000	0,9593	0,0130	0,0000	0,0273	0,0000	0,00045
Ciężkie	0,0000	0,0056	0,9667	0,0000	0,0000	0,0273	0,00045
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9642	0,0204	0,0150	0,00045
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9862	0,0133	0,00045
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9938	0,00045
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 55. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 50 do 61 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9378	0,0198	0,0146	0,0273	0,0000	0,0000	0,00049
Średnie	0,0000	0,9593	0,0130	0,0000	0,0273	0,0000	0,00049
Ciężkie	0,0000	0,0056	0,9666	0,0000	0,0000	0,0273	0,00049
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9641	0,0204	0,0150	0,00049
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9862	0,0133	0,00049
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9938	0,00049
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Tabela 56. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 62 do 65 cyklu (cykl 28 dni).

Ze stanu (nasilenie spastyczności)	Do stanu (nasilenie spastyczności)						
	Łagodne	Średnie	Ciężkie	P* - Łagodne	P* - Średnie	P* - Ciężkie	Zgon
Łagodne	0,9378	0,0198	0,0146	0,0273	0,0000	0,0000	0,00054
Średnie	0,0000	0,9592	0,0129	0,0000	0,0273	0,0000	0,00054
Ciężkie	0,0000	0,0056	0,9666	0,0000	0,0000	0,0273	0,00054
P* - Łagodne	0,0000	0,0000	0,0000	0,9641	0,0204	0,0150	0,00054
P* - Średnie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9861	0,0133	0,00054
P* - Ciężkie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0057	0,9937	0,00054
Zgon	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00000

P* - przerwanie leczenia preparatem Sativex

Aneks 11. Dane wejściowe – analiza podstawowa i wrażliwości

Parameter	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Dyskontowanie	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	<p>Scenariusz A1: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych; Scenariusz A2: 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów zdrowotnych; Scenariusz A3: brak dyskontowania kosztów i efektów</p> <p>Scenariusz B1: koszt baklofenu mniejszy o 25%; 0,0071469 PLN, Scenariusz B2: koszt baklofenu większy o 25%; 0,0119115 PLN, Scenariusz B3: koszt tyzamidyny mniejszy o 25% - perspektywa wspólna: 0,2206358 PLN; perspektywa płatnika: 0,1270440 PLN, Scenariusz B4: koszt tyzamidyny większy o 25% - perspektywa wspólna: 0,3677263 PLN; perspektywa płatnika: 0,211740008 PLN, Scenariusz B5: koszt gabapentyny mniejszy o 25%; 0,001340 PLN, Scenariusz B6: koszt gabapentyny większy o 25%; 0,0022333 PLN.</p> <p>Scenariusz C1: koszt mniejszy o 25%; 2 730,00 PLN; Scenariusz C2: koszt większy o 25%; 4 550,00 PLN</p>	Wg zaleceń AOTM ²²
Koszty substancji czynnych (1 mg)	koszt baklofenu: 0,0095292 PLN koszt tyzamidyny: 0,2941811 PLN z perspektywy wspólnej, 0,1693920 PLN z perspektywy NFZ koszt gabapentyny: 0,0017866 PLN	<p>Obwieszczenie MZ z dnia 22.08.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 roku oraz komunikaty DGL za styczeń-maj 2014</p> <p>Analiza wrażliwości – ze względu na niepewność lub brak wiarygodnych danych dotyczących zużycia zasobów przyjęto standardową, szeroką zmienność parametrów w wysokości 25%</p>	
Koszt hospitalizacji	3640,00 PLN	Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. oraz mediana wyceny punktu	

Koszt lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej	28,86 PLN	<p>Scenariusz D1: koszt mniejszy o 25%: 21,65 PLN; Scenariusz D2: koszt większy o 25%: 36,08 PLN.</p>	rozliczeniowego świadczenia szpitalnego Załączniki do 1n Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. oraz mediana wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej
Koszt lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej w warunkach domowych	39,96 PLN	<p>Scenariusz E1: koszt mniejszy o 25%: 22,97 PLN; Scenariusz E2: koszt większy o 25%: 49,95 PLN.</p>	Załącznik nr 1n do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. oraz mediana wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej
Koszt fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej	15,63 PLN	<p>Scenariusz F1: mniejszy o 25%: 11,72 PLN; Scenariusz F2: większy o 25%: 19,54 PLN.</p>	Załącznik nr 1n do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. oraz mediana wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia fizjoterapii ambulatoryjnej
Koszt świadczenia w pielęgnacyjnej opiece domowej	25,60 PLN	<p>Scenariusz G1: mniejszy o 25%: 19,20 PLN; Scenariusz G2: większy o 25%: 32,00 PLN.</p>	Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 87/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. oraz mediana wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia szpitalnego
Koszty monitorowania leczenia	Koszt rezonansu magnetycznego: 522,00 PLN Koszt testów laboratoryjnych: 62,30	<p>Scenariusz H1: koszt badania rezonansu magnetycznego mniejszy o 25%: 391,50 PLN; Scenariusz H2: koszt badania rezonansu magnetycznego</p>	Załączniki 1b (badania rezonansu magnetycznego) oraz 5a (testy laboratoryjne – świadczenie specjalistyczne w zakresie neurologii) do Zarządzenia Nr

<p>PLN</p>	<p>większy o 25%: 652,50 PLN; Scenariusz H3: koszty testów laboratoryjnych mniejsze o 25%: 46,73 PLN; Scenariusz H4: koszty testów laboratoryjnych większe o 25%: 77,88 PLN.</p>	<p>82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. oraz mediana wyceny ambulatoryjnej opieki specjalistycznej</p>
<p>Sposób dawkowania preparatu Sativex</p>	<p>Scenariusz I0: wynikający z ChPL, zakłada średnio 5,8 rozpyleń na dobę w czasie ustalania dawki (1 cykl, wartość jest średnią arytmetyczną dawek z okresu ustalania dawki zapisanych w ChPL), a następnie 8 rozpyleń na dobę na pacjenta z wynikiem z mediana dawki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w badaniach klinicznych</p>	<p>Scenariusz I1: minimalny – 4,2 rozpylenia na dzień, Scenariusz I2: maksymalny – 8,3 rozpylenia na dzień</p>
<p>Wartości użyteczności</p>	<p>Scenariusz J1:</p> <ul style="list-style-type: none"> spastyczność łagodna i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności łagodnej – wartość mniejsza o 25%: 0,5610, spastyczność średnia i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności średniej – wartość mniejsza o 25%: 0,5283, spastyczność ciężka i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności ciężkiej – wartość mniejsza o 25%: 0,3837, <p>Scenariusz J2:</p> <ul style="list-style-type: none"> spastyczność łagodna i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności ciężkiej: 0,5116 	<p>Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów również przyjęto wg badania Novotna 2011, w którym mierzono je poprzez kwestionariusz EQ-5D podczas 6 wizyty (pod koniec badania) wśród pacjentów, którzy przeszli do fazy B. Wartości zmoodyfikowano w oparciu o polskie normy populacyjne¹⁶</p>

<p>0,9350,</p> <ul style="list-style-type: none"> • spastyczność średnia i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności średniej – wartość większa o 25%: 0,8804, • spastyczność ciężka i przerwanie leczenia preparatem Sativex przy spastyczności ciężkiej – wartość większa o 25%: 0,6395. <p>Scenariusz K1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spastyczność łagodna: 14,7%, • spastyczność średnia: 43,9%, • spastyczność ciężka: 38,7%. 	<p>spastyczność łagodna: 59,5%</p> <p>spastyczność średnia: 20,2%</p> <p>spastyczność ciężka: 20,2%</p>	<p>Rozkład chorych z łagodnym, średnim lub ciężkim nasileniem spastyczności</p>	<p>Rozkład nasilenia spastyczności (łagodne, średnie, ciężkie) wśród pacjentów przyjęto wg danych z amerykańskiego rejestru opublikowanych przez Rizzo i współautorów (opis obliczeń w podrozdziale 2.3)</p>	<p>Opublikowane wyniki badania CANDLE (z Hiszpanii)⁴</p>	<p>Większość pacjentów pod koniec horyzontu 5-letniego wciąż będzie żyła, jednakże, ze względu na pogłębianie się spastyczności oraz możliwość przerwania terapii preparatem Sativex liczba pacjentów wciąż leczonych tym lekiem na koniec modelowanego okresu będzie niska</p>
<p>Wyniki ICER z podziałem na poszczególne lata leczenia</p>	<p>wyniki dla 5 roku leczenia</p>	<p>Scenariusz L1: I rok, Scenariusz L2: II rok, Scenariusz L3: III rok, Scenariusz L3: IV rok.</p>	<p>Przedstawienie wyników dla poszczególnych lat leczenia</p>	<p>W przypadku spastyczności ciężkiej w analizie wrażliwości przyjęto niższą częstość wykonywania badania MRI, ze względu na fakt, że w programie lekowym pacjenci z cięższą spastycznością mają mniejszy dostęp do leków objętych programem a co z tym idzie potencjalnie</p>	<p>W oparciu o program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego”, w którym badania MRI wykonuje się raz na 12 miesięcy</p>
<p>Częstość wykonywania obrazowania MRI u pacjentów ze spastycznością ciężką</p>	<p>średnio 1,0 badanie w ciągu roku</p>	<p>Scenariusz M1: średnio 0,5 badania w ciągu roku.</p>	<p>W przypadku spastyczności ciężkiej w analizie wrażliwości przyjęto niższą częstość wykonywania badania MRI, ze względu na fakt, że w programie lekowym pacjenci z cięższą spastycznością mają mniejszy dostęp do leków objętych programem a co z tym idzie potencjalnie</p>	<p>W przypadku spastyczności ciężkiej w analizie wrażliwości przyjęto niższą częstość wykonywania badania MRI, ze względu na fakt, że w programie lekowym pacjenci z cięższą spastycznością mają mniejszy dostęp do leków objętych programem a co z tym idzie potencjalnie</p>	<p>W oparciu o program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego”, w którym badania MRI wykonuje się raz na 12 miesięcy</p>

	nizszą częstość wykonywania badania MRI.
<p>Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia</p>	
<p>Dane niemieckie: pacjenci ze spastycznością łagodną 15,0%, średnią 26,9% i ciężką 26,3%</p>	
<p>Scenariusz N1: dane hiszpańskie (pacjenci ze spastycznością łagodną 13,1%, średnią 24,4% i ciężką 40,0%), Scenariusz N2: dane włoskie (pacjenci ze spastycznością łagodną 19,4%, średnią 37,6% i ciężką 26,3%).</p>	<p>W oparciu o dostarczone przez Wnioskodawcę dane z paneli DELPHI przeprowadzonych w Niemczech (analiza podstawowa) Hiszpanii i Włoszech. W analizie podstawowej wybrano wartości dające wyniki pośrednie, w analizie wrażliwości zestawy dające najniższy i najwyższy ICER (wyniki dla Belgii i Francji odrzucono ponieważ dawały one wyniki podobnie jak wartości niemieckie dawały one wyniki pośrednie).</p>

Aneks 12. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
1	a) analizę podstawową,	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1, 3.4.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2, 3.2.2, 3.3.2, 3.4.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	Aneks 2-5	
	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
2	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1, 3.4.1	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1, 3.4.1	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1, 3.4.1	
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy	
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1, 3.4.1	
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.4, Aneks 11	
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.7, Aneks 11		
g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	Nie dotyczy	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	Nie dotyczy	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		

	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.2; 3.4 3.1; 3.3	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: a) 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, b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	Nie dotyczy Nie dotyczy Nie dotyczy	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 6-9	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera: a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, b) uzasadnienie zakresów zmienności, c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	2.8, Aneks 11 2.8, Aneks 11 3.1.2, 3.2.2, 3.3.2, 3.4.2	
18	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.3, 3.4 3.1, 3.2	
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	pięcioletni	Uzasadnienie w pkt. 2.5
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 2, 3, 4, 6, 7, 8	
Ogólne adnotacje		Rozdział	Komentarz
43	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo Piśmiennictwo, 2.4, Aneks 1	

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne dychotomiczne).....	13
Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne ciągłe).....	13
Tabela 3. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – bezpieczeństwo.....	14
Tabela 4. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	15
Tabela 5. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w skali EQ-5D.....	20
Tabela 6. Rozkład parametrów dotyczących spastyczności.....	22
Tabela 7. Zestawienie kategorii z publikacji Orlewska i wsp. 2005 ze świadczeniami finansowanymi przez NFZ.....	24
Tabela 8. Zużycie zasobów zastosowane w modelu.....	25
Tabela 9. Cena baklofenu podawanego doustnie – zestawienie dostępnych danych.....	27
Tabela 10. Przyjęte w modelu ceny opakowań poszczególnych leków.....	28
Tabela 11. Przyjęte w modelu wielkości dawek dla poszczególnych leków.....	28
Tabela 12. Cena doby leczenia z wykorzystaniem poszczególnych leków w różnych nasileniach spastyczności.....	29
Tabela 13. Wycena hospitalizacji na oddziale neurologii.....	29
Tabela 14. Wycena kosztu hospitalizacji rutynowej - rehabilitacji neurologicznej.....	30
Tabela 15. Wycena kosztu hospitalizacji rutynowej - rehabilitacji neurologicznej.....	31
Tabela 16. Wycena wizyty fizjoterapeutycznej.....	31
Tabela 17. Koszt świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej (dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania).....	32
Tabela 18. Koszt badania przy użyciu rezonansu magnetycznego.....	32
Tabela 19. Koszt testów laboratoryjnych – świadczenia specjalistycznego 2- typu w zakresie neurologii.....	33
Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna, cena podstawowa (bez RSS).....	37
Tabela 21. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, cena podstawowa.....	39
Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS, horyzont pięcioletni.....	42
Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS.....	44
Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej wykonanej z perspektywy NFZ bez RSS – horyzont pięcioletni.....	47
Tabela 25. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ bez RSS.....	49
Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej wykonanej z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka – horyzont pięcioletni.....	53
Tabela 27. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.....	55
Tabela 28. Wycena punktu dla świadczenia: leczenie szpitalne – neurologia hospitalizacja (03.4220.030.02).....	63

Tabela 29. Wycena punktu dla świadczenia: rehabilitacja lecznicza – fizjoterapia ambulatoryjna (05.1310.208.02).....	64
Tabela 30. Wycena punktu dla świadczenia: rehabilitacja lecznicza – fizjoterapia domowa (05.1310.209.02).....	65
Tabela 31. Wycena punktu dla świadczenia: lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna (05.1300.207.02).....	66
Tabela 32. Wycena punktu dla świadczenia: świadczenia pielęgniarские i opiekuńcze – świadczenia opiekuńcze w opiece długoterminowej domowej (14.2142.026.04).....	67
Tabela 33. Wycena punktu dla świadczenia: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – badania rezonansu magnetycznego (02.7250.072.02).....	68
Tabela 34. Wycena punktu dla świadczenia: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – świadczenie w zakresie neurologii (02.1220.001.02).....	69
Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.04.2014. Przeszukiwanie powtórzone 09.07.2014.....	70
Tabela 36. Publikacje włączone do opracowania.....	72
Tabela 37. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.....	74
Tabela 38. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.04.2014. Przeszukiwanie powtórzone 09.07.2014.....	75
Tabela 39. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.....	77
Tabela 40. Przegląd badań pod kątem użyteczności – prace włączone.....	78
Tabela 41. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.....	80
Tabela 42. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w pierwszym cyklu.....	81
Tabela 43. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 2 do 13 (każdy cykl 28 dni).....	81
Tabela 44. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 14 do 25 (każdy cykl 28 dni).....	81
Tabela 45. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 26 do 37 (każdy cykl 28 dni).....	82
Tabela 46. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 38 do 49 (każdy cykl 28 dni).....	82
Tabela 47. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 50 do 61 (każdy cykl 28 dni).....	82
Tabela 48. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo (SoC) w cyklach od 62 do 65 (każdy cykl 28 dni).....	83
Tabela 49. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) w 1 cyklu (cykl 28 dni).....	83
Tabela 50. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) w cyklach od 2 do 4 (cykl 28 dni).....	83
Tabela 51. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 5 do 13 cyklu (cykl 28 dni).....	84
Tabela 52. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 14 do 25 cyklu (cykl 28 dni).....	84

Tabela 53. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 26 do 37 cyklu (cykl 28 dni).....	84
Tabela 54. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 38 do 49 cyklu (cykl 28 dni).....	85
Tabela 55. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 50 do 61 cyklu (cykl 28 dni).....	85
Tabela 56. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem preparatu Sativex (SoC+Sativex) od 62 do 65 cyklu (cykl 28 dni).....	85

Spis rycin

Rycina 1. Struktura modelu Markowa.....	17
---	----

²¹ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009