

Warszawa, dnia 17 marca 2023 roku

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

Al. Chmielna 73  
00-801 Warszawa

**Szanowny Pan  
Roman Topór-Mądry  
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Dotyczy pisma znak OT. 423.1.3.2023.2.BLu**

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.3.2023.2.BLu dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909990729227
- Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909991072094

w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD–10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji:

1. *Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie: *W APD wykorzystano nieaktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 r. pomimo dostępności nowszej listy aktualnej od 1 listopada 2022 r.*

**Odp.** W przedłożonej do oceny Agencji wersji APD wykorzystano Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2022 r., aktualne na dzień 1 listopad 2022 r., zatem wskazana w ww. piśmie niezgodność miała wyłącznie charakter omyłki pisarskiej. W związku z tym należy zaznaczyć, że zakres cen oraz poziom i sposób finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych przedstawiony w APD był aktualny na dzień złożenia wniosku. W APD wprowadzono odpowiednią korektę odnośnika bibliograficznego.

## II. Analiza kliniczna

1. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie: Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie [https://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA\\_2020\\_flow\\_diagram\\_new\\_SRs\\_v1.docx](https://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx), natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

**Odp.** Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy, opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów, powinien zostać przedstawiony w postaci diagramu, niemniej jednak rozporządzenie nie definiuje konkretnej wersji oraz rodzaju diagramu, z jakiego należy skorzystać, wobec czego należy uznać, iż przedłożone analizy spełniają minimalne wymagania w przedmiotowym zakresie. Jednocześnie w wytycznych oceny technologii medycznych z 2016 r., w których zawarto stwierdzenie „proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA<sup>32,33</sup>” wskazują wyraźnie na zalecenia i sposób raportowania z 2009 r. (<sup>32</sup>Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. Ann Intern Med. 2009;151:W 65–W 94. <sup>33</sup>Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement*. Ann Intern Med. 2009;151:264–269.). Niemniej jednak na prośbę Agencji zamieniono schemat opisujący proces selekcji doniesień naukowych przedstawiony w analizie klinicznej na wersję diagramu z 2020 r. (Rozdz. 4).

## III. Analiza ekonomiczna:

*Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie: W ramach analizy przedstawiono oszacowania progowej ceny zbytu netto, jednakże w przypadku zachodzenia sytuacji opisanej art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza powinna zawierać oszacowanie urzędowej ceny zbytu.

**Odp.** Analizę uzupełniono o wskazane wartości. Uzupełniono następujące części analizy ekonomicznej:

- Rozdz. 4 Wyniki analizy,
- Rozdz. 5 Analiza wrażliwości.

2. *Zastosowano niewłaściwie dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów (§ 5 ust. 7 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie: W przypadku, gdy horyzont analizy przekracza rok dyskontowanie zaimplementowano w niewłaściwy sposób. W załączonym modelu efekty zdrowotne oraz ekonomiczne dyskontowane są od roku drugiego, natomiast dyskontowanie powinno zachodzić

*również w pierwszym roku – szacowana jest wartość aktualna na podstawie przepływów zachodzących w przyszłości, które następują w okresach co kilka-kilkanaście tygodni, których wartość bieżąca z czasem spada.*

**Odp.** Dyskontowanie to proces obliczania wartości bieżącej danego parametru na podstawie jego wartości w określonym momencie w przyszłości. Jako że pierwszy rok analizy jest okresem bieżącym, wyniki generowane w pierwszym roku analizy nie są poddawane procesowi dyskontowania. Podejście to jest standardowym podejściem przyjmowanym w analizach ekonomicznych. Również zagraniczne wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych wspierają zastosowane podejście (zob. <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2019-07/HTA-Economic-Guidelines-2019.pdf>, <https://english.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl-eng/documenten/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare/Guideline+for+economic+evaluations+in+healthcare.pdf>).

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach w przypadku, gdy horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania powinny zostać poddane dyskontowaniu. Zasada ta w swej logice określa zatem, że wyniki dla pierwszego roku analizy nie podlegają dyskontowaniu – gdyby zasada ta nie miała miejsca, rozporządzenie nie precyzowałoby braku dyskontowania w przypadku horyzontu czasowego wynoszącego rok lub mniej.

3. *Pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia)*  
*Uzasadnienie:* *W ramach przeprowadzonej analizy nie różnicowano chorych ze spastycznością górnej i dolnej kończyny. Zgodnie z cytowaną w AE publikacją Danchenko 2022 przedstawiono różne użyteczności stanów zdrowia, w zależności od lokalizacji ogniska choroby. Proszę o przedstawienie dodatkowych założeń lub aktualizację analiz we wskazanym zakresie.*

**Odp.** Zarówno dane kliniczne, jak i dane kosztowe uwzględnione w analizie nie różnicowały pacjentów względem miejsca występowania spastyczności (kończyna górna / dolna). Również wartości zastosowane w analizie (określone na podstawie badania MOVE 1) dotyczyły pacjentów ze spastycznością niezależnie od miejsca występowania – włączeniu pacjenci doznawali spastyczności kończyn dolnych, górnych oraz tułowia. W praktyce klinicznej pacjenci doznają spastyczności kończyn dolnych, spastyczności kończyn górnych, lecz również kończyn dolnych i górnych łącznie. Określenie użyteczności stanów zdrowia w oparciu o miejsce występowania spastyczności prowadziłoby do zwiększenia niepewności przyjmowanych w analizie wartości, a, co za tym idzie, również i wyników przeprowadzonej analizy. Z drugiej strony, oprócz źródeł danych wskazujących na zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia w zależności od miejsca występowania spastyczności jest tylko jednym z możliwych sposobów – część źródeł odnalezionych w ramach analizy zamiast różnicowania użyteczności względem miejsca występowania spastyczności, różnicowały użyteczności względem stopnia nasilenia choroby (łagodny / umiarkowany / ciężki). W analizie przeprowadzono szereg analiz wrażliwości przy przyjęciu różnych wartości użyteczności stanów zdrowia, w celu zbadania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy.

Warto zaznaczyć, że w przytoczonej przez analityka Agencji analizie ekonomicznej Danchenko 2022, wartości użyteczności dla spastyczności kończyny górnej (0,63 i 0,50 dla chorych z/bez odpowiedzi) pochodzą z publikacji Doan 2013 i zostały wykorzystane w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Z kolei wartości użyteczności w analizie ekonomicznej Danchenko 2022 dla spastyczności kończyny dolnej przyjęto, wg opisu metodyki, na podstawie danych z innej publikacji (Moore P. *Cost-effectiveness analysis on dysport: a focus on early intervention to improve barefoot walking speed. Value Health. 2021;24:S160.*), w której dostępne były 3 stany zdrowia z przypisanymi trzema stanami zdrowia: "household walkers" (użyteczność = 0,5400), "limited community ambulators" (0,4918), and "community ambulators" (0,4049) oraz zgodnie z założeniami analizy Danchenko 2022 konserwatywnie pominięto użyteczność dla najgorzej ocenianego stanu zdrowia – stąd niewielka różnica między przyjętymi użytecznościami dla stanu z odpowiedzią na leczenie (0,54) vs brak odpowiedzi na leczenie (0,49). Publikacja Moore 2021 dostępna jest wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i nie ma możliwości weryfikacji, czy podejście zastosowane w analizie Danchenko 2022 (pominięcie wartości użyteczności dla najgorzej ocenianego stanu zdrowia) byłoby odpowiednie w warunkach polskich.

Nie sposób w analizie, będącej jedynie uproszczonym modelem rzeczywistości, uwzględnić wszystkich zależności i wszystkich możliwych zróżnicowań wartości parametrów wejściowych. Zbudowany w ramach analizy model ekonomiczny pozwala z jednej strony na zróżnicowanie interwencji uwzględnionych w analizie pod względem kosztów i efektów zdrowotnych, a tym samym również wartości lat życia skorygowanych jakością, z drugiej zaś zachowuje maksymalnie prostą strukturę pozwalającą na przeprowadzenie oszacowań niewymagających zbyt wielu założeń wpływających na niepewność otrzymanyh wyników.

4. *Do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych i przeglądu systematycznego użyteczności stosuje się wymogi: opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia)*

*Uzasadnienie: Zgodnie z uwagą przedstawioną w części dot. analizy klinicznej, aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie [https://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA\\_2020\\_flow\\_diagram\\_new\\_SRs\\_v1.docx](https://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx), natomiast w analizie ekonomicznej wykorzystano alternatywny wzór diagramu. Między innymi nie przedstawiono powodów odrzucenia publikacji pełnotekstowych.*

**Odp.** Analizę uzupełniono o wskazany diagram zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w punkcie II.1 niniejszego pisma. Uzupełniono następujące części analizy ekonomicznej:

- Rozdz. A.1.

#### IV. Analiza wpływu na budżet:

1. *Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia)*

*Uzasadnienie: Oszacowania rocznej liczby pacjentów przeprowadzono na podstawie analizy wpływu na budżet do zlecenia nr 53/2021 (Botox we wskazaniu migrena przewlekła) i uwzględniono*

populację dzieci ze spastycznością w mózgowym porażeniu dziecięcym, populację dorosłych chorych z idiopatycznym kręczem karku, populację dorosłych z kurczem powiek, populację dorosłych z połowicznym kurczem twarzy. Populację pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn określono na podstawie danych raportowanych w publikacji Forsmark 2020 (BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.2.5).

Oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z ChPL produktu Dysport, a analiza nie zawiera m.in. oszacowań liczebności populacji:

- a) w leczeniu nadmiernej potliwości pach oraz
- b) w leczeniu nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogeną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane.

**Odp.** Analiza wpływu na budżet została zakończona dnia 8 listopada 2022 roku. Ostatnie zmiany w ChPL produktu Dysport, obejmujące między innymi rejestrację we wskazaniu: *leczenie nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogeną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane* zostały wprowadzone dnia 01.06.2022, natomiast publikacja tych zmian miała miejsce 20.12.2022 roku, a zatem po dacie zakończenia analizy. Niemniej jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w tym zakresie, oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana, zostało uzupełnione. Uzupełnienie obejmowało rozdz. 1.2.5 analizy wpływu na budżet.

Oszacowanie populacji pacjentów z zaburzeniami skóry i jej przydatków (takich jak nadmierna potliwość pach oraz poprawa wyglądu zmarszczek) jest obarczone znaczną niepewnością ze względu na brak ścisłych kryteriów kwalifikacji do terapii, jak ma to miejsce w przypadku pozostałych wskazań. Sprzedaż produktów stosowanych w tych wskazaniach nie podlega tak ścisłym regulacjom oraz monitorowaniu, jak ma to miejsce w przypadku sprzedaży produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach medycznych. Wskazania te nie stanowią spektrum zainteresowania płatnika publicznego. W związku z powyższym w analizie pominięto oszacowania dotyczące nadmiernej potliwości pach. Podejście takie zostało przyjęte na bazie ocenionej wcześniej przez AOTMiT analizy dotyczącej stosowania produktu Botox w leczeniu migreny przewlekłej. W opublikowanej analizie weryfikacyjnej ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/053/AWA/053\\_OT.4231.12.2021\\_Botox\\_AWA\\_2021.05.21\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/053/AWA/053_OT.4231.12.2021_Botox_AWA_2021.05.21_BIP.pdf)) podejście to zostało zaakceptowane przez analityków Agencji.

2. *Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).*

Uzasadnienie: BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych.



trudnością w określeniu danych epidemiologicznych jest sama definicja wnioskowanego wskazania. Wnioskowany program lekowy obejmuje mnogość kodów ICD-10 (ICD–10 I61, I63, I69 i G35; G80; G81; G82; G83; T90), co utrudnia precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej. Wybrany sposób oszacowania liczebności populacji docelowej pozwala na precyzyjne określenie liczby pacjentów, u których analizowany produkt będzie stosowany, w związku z tym odstąpiono od oszacowania bazującego ściśle na oszacowaniach epidemiologicznych. Wyznaczona w analizie liczebność populacji docelowej została poddana szerokim analizom wrażliwości, które w wystarczający sposób identyfikują niepewność oszacowania w tym zakresie.

3. *BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie: *BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Ponadto oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana nie obejmują pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zatem BIA nie zawiera oszacowań wydatków oraz prognoz na podstawie oszacowań populacji o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia.*

**Odp.** Wyjaśnienia dotyczące danych epidemiologicznych zostały przedstawione w poprzednim punkcie. Wyjaśnienia dotyczące oszacowania liczebności dodatkowych populacji pacjentów przedstawiono w punkcie IV.1

4. *BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie: *BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości w rozdz. 1.4 „Założenia analizy”, na podstawie których dokonano oszacowań.*

**Odp.** Dokładne zestawienie tabelaryczne wartości parametrów uwzględnionych w analizie BIA przedstawiono w rozdziale 2 i rozdziale A.2 dokumentu do analizy. W rozdziale 1.4 analizy przedstawiono tabelę zbiorczą pozwalającą na wskazanie głównych parametrów analizy wraz ze źródłami danych pozwalających na oszacowanie ich wartości. Rozporządzenie nie precyzuje liczby tabel, w których należy przedstawić wartości parametrów wejściowych analizy wpływu na budżet.

#### V. Wskazanie źródeł danych:

1. *Analiza nie zawiera informacji umożliwiających jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Uzasadnienie: W analizach uwzględniono odwołania bibliograficzne, do których prowadzą niefunkcjonujące linki. W BIA: (2) Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport i (5) GUS z 2021, a w APD: (23) Patient's Guide to Stroke recovery. BioMed Content Group Inc.*

**Odp.** Na prośbę Agencji podmieniono linki w referencjach bibliograficznych do aktualnych stron www (BIA, ref. 2) lub archiwalnych (APD, ref. 23). Ref 5 BIA zawiera poprawny adres strony internetowej prowadzący do zasobów GUS – załączniki zawierające dane zastosowane w analizie zostały dołączone do niniejszego pisma.

VI. Dodatkowe informacje:

W okresie po złożeniu wniosku refundacyjnego, opublikowano wytyczne polskiej grupy ekspertów, zajmujących się leczeniem spastyczności (Sławek i in. Toksyna botulinowa w spastyczności o różnej etiologii — rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów. doi: 10.5603/PPN.a2023.0003), które potwierdzają zasadność refundacji toksyny botulinowej typu A we wnioskowanej populacji. Wytyczne te zostały dodane do APD, przedłożonej wraz z niniejszym pismem.

Otrzymują:

- 1) Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji,
- 2) a/a.