

W odpowiedzi na korespondencje Ministerstwa Zdrowia z dnia 16 maja 2014 roku (sygnatura AOTM-OT-4351-13(10)/KC/2014) przesyłamy uzupełnienie odnoszące się do poszczególnych uwag zgłoszonych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeomin®:

1) Treść uwagi: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia wymogu zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku z uwagi na fakt, iż definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (§ 4. ust. 2 pkt 1 rozporządzenia). Autorzy analizy wnioskodawcy definiują populację docelową następująco: „populację pacjentów („): stanowią dorośli chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści” - str. 24 analizy klinicznej. Z kolei w uzgodnionej wersji proponowanego programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji nie zawarto ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści.

Analogicznie do analizy klinicznej, charakterystyka populacji docelowej wskazana w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet również nie jest zgodna z populacją wskazaną w uzgodnionym projekcie programu lekowego, a co za tym idzie przedstawione oszacowania nie odnoszą się do populacji wnioskowanej (oszacowania zostały przedstawione dla charakterystyki populacji docelowej węższej niż populacja, w której wnioskowana technologia ma być refundowana). W związku z powyższym, niespełniony jest wymóg przedstawienia oszacowań zarówno analizy ekonomicznej jak i analizy wpływu na budżet dla populacji zgodnej z populacją wskazaną w projekcie programu lekowego (§ 5 ust. 2 -4, 6, 9, a także § 6 ust. 1 rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Zakres proponowanego programu lekowego został zaktualizowany. Wnioskodawca dodał objawy zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego osiągając pełną zgodność z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Xeomin®.

2) Treść uwagi: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzących w szczególności z następującego źródła: Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) (§ 4. ust. 3 pkt 7 rozporządzenia)”

Odpowiedź:

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały różnic ani nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Xeomin w porównaniu z innymi produktami leczniczymi zawierającymi toksynę botulinową (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Xeomin_29/WC500008796.pdf).

Ogólne porównanie zdarzeń niepożądanych w badaniach fazy I – III

Przeprowadzono łącznie pięć badań klinicznych (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) w celu uzyskania danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Xeomin.

Ogółem w badaniach tych uzyskano dane na temat bezpieczeństwa dotyczące 908 uczestników, przy czym 466 pacjentów było leczonych preparatem Xeomin, a 442 pacjentów było leczonych preparatem Botox.

Wśród 908 uczestników zdarzenia niepożądane wystąpiły u 239 osób. Zdarzenia niepożądane były

zgłaszane przez niemal taki sam odsetek pacjentów w obu grupach leczenia (26,6% w grupie przyjmującej preparat Xeomin i 26,0% w grupie przyjmującej preparat Botox). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi z częstością $\geq 1\%$) były: zaburzenia połykania, opadanie powiek, bóle pleców i szkieletu oraz osłabienie mięśni; większość z tych objawów miała niewielkie lub umiarkowane nasilenie. Jedyny ciężki przypadek zaburzeń połykania odnotowano w grupie przyjmującej preparat Botox.

Wnioskodawca przedstawił łączną liczbę zdarzeń niepożądanych, bez rozróżniania pomiędzy zdarzeniami niepożądanymi związanymi i niezwiązanymi z leczeniem. Różnice pomiędzy liczbą zdarzeń niepożądanych związanych lub niezwiązanych z leczeniem pomiędzy preparatami Xeomin i Botox nie były statystycznie istotne.

- Badanie fazy III dotyczące dystonii szyi (MRZ 0013)

W tym badaniu zaobserwowano łącznie 110 zdarzeń niepożądanych u 65 z 231 (28,1%) pacjentów leczonych preparatem Xeomin. W przypadku preparatu Botox zaobserwowano łącznie 90 zdarzeń niepożądanych u 57 z 232 pacjentów (24,6%). Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie w obu grupach. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia połykania (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p=0,29$). W grupie przyjmującej preparat Botox odnotowano jeden przypadek ciężkich zaburzeń połykania.

- Badanie fazy III kurczu powiek

W tym badaniu zaobserwowano łącznie 57 zdarzeń niepożądanych u 40 ze 148 pacjentów (27%) leczonych preparatem Xeomin. W przypadku preparatu Botox zaobserwowano łącznie 62 zdarzeń niepożądanych u 45 ze 152 pacjentów (29,6%). Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, z wyjątkiem jednego przypadku opadania powieki związanego z leczeniem oraz jednego przypadku niezwiązanego z leczeniem zawału serca w grupie przyjmującej preparat Botox. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było opadanie powiek (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

A zatem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie przyjmującej preparat Xeomin niż w grupie przyjmującej preparat Botox.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych we wszystkich badaniach wynosiła 2,1% w przypadku preparatu Xeomin i 2,7% w przypadku preparatu Botox. Wszystkie SAE oceniono jako niezwiązane z leczeniem. W badaniu fazy II dotyczącym dystonii szyi odnotowano jeden zgon (z powodu raka okrężnicy); został on oceniony jako niezwiązany z badanym leczeniem (Botox). Trzech pacjentów przerwało badanie przedterminowo z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za niezwiązane z badanym lekiem.

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały różnic ani nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Xeomin w porównaniu z innymi produktami leczniczymi

zawierającymi toksynę botulinową

3) Treść uwagi: „Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów technologii opcjonalnej zdefiniowanej jako „placebo”, która według wnioskodawcy rozumiana jest jako „najlepsze leczenie wspomagające, standardowa terapia, w tym przede wszystkim rehabilitacja, nie połączona z podawaniem toksyny botulinowej typu A, ale w niektórych przypadkach połączona ze stosowaniem doustnych środków anty-spastycznych” (§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a rozporządzenia).

W analizie wnioskodawcy, wskazano iż „założono brak generowania kosztu realizacji programu w grupie placebo”, a całkowity koszt stosowania komparatora „placebo” oszacowano na 0 PLN. Według przytoczonych zapisów rozporządzenia, analiza podstawowa zawiera m.in. zestawienie oszacowań kosztów porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. Mając na uwadze powyższe, należy zauważyć, że pomimo faktu, iż pacjenci nie będą leczeni w programie, to ich leczenie będzie generowało koszty dla płatnika.”

Odpowiedź:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.7. Analizy ekonomicznej uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących poszczególne schematy postępowania.

Skuteczność schematu „placebo” została określona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i zgodnie z ich opisem uwzględniała przeprowadzenie rehabilitacji przy braku podawania toksyny botulinowej.

Mając na uwadze odzwierciedlenie warunków badań eksperymentalnych a także wysoką zmienność kosztu rehabilitacji w warunkach polskich (koszt świadczeń rehabilitacyjnych zależy może również od dodatkowych objawów obecnych u pacjenta po udarze) w Analizie pominięto tę kategorię kosztu nieróżniącego (szczegóły w rozdziale 3.7.3. Analizy ekonomicznej).

Niemniej poniżej zaprezentowano oszacowania tego kosztu na podstawie jedynego dostępnego źródła informacji – wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych.

Na uwagę zasługuje, iż przeprowadzone badanie kwestionariuszowe miało na celu oszacowanie kosztu rehabilitacji związanej przede wszystkim ze spastycznością kończyny górnej, przy pominięciu innych objawów wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zakres stosowania i koszt rehabilitacji wśród analizowanych pacjentów został określony na podstawie:

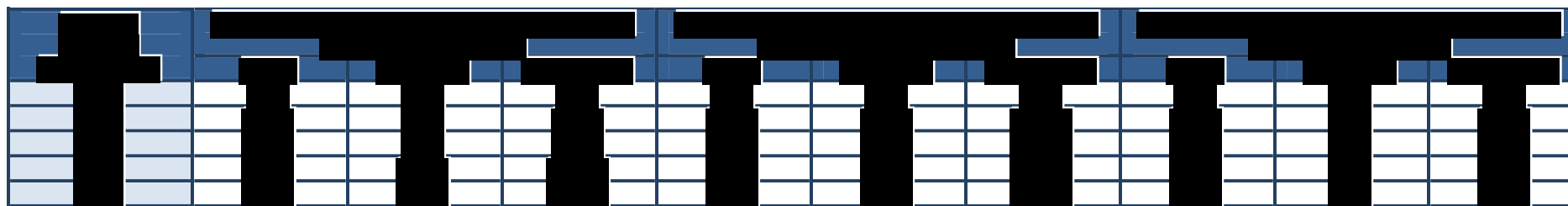
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów z pięciu ośrodków medycznych o różnej referencyjności (część A badania kwestionariuszowego opisanego w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej),
- wycen poszczególnych świadczeń medycznych dostępnych w załącznikach do Zarządzenia nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza (głównie załączniki 1n i 1m do zarządzenia) oraz

- wyceny jednostkowej poszczególnych świadczeń medycznych dostępnych z Informatora o umowach NFZ na rok 2014 (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>).

Wyniki pod postacią odsetka pacjentów ze spastycznością kończyny górnej w różnym stopniu nasilenia poddawanych rehabilitacji w warunkach stacjonarnych, na oddziale dziennym, warunkach ambulatoryjnych i/albo domowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Na uwagę zasługuje, że zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego u części pacjentów z analizowanej populacji rehabilitacja przeprowadzana jest w ramach różnych świadczeń, np. pacjent może zarówno zostać poddawany rehabilitacji w warunkach stacjonarnych a po ich zakończeniu w warunkach domowych i/albo ambulatoryjnych.

Tabela 1. Odsetek pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w różnym stopniu nasilenia u których stosowana jest rehabilitacja.



AS skala Asworth'a

Roczny koszt świadczeń określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród jednego eksperta klinicznego (ekspert nr 1 uczestniczący w części A badania kwestionariuszowego – tylko jeden ekspert posiadał wiedzę na temat świadczeń rozliczanych wśród pacjentów z analizowanej populacji).

Koszt rehabilitacji w warunkach szpitalnych

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego koszt rehabilitacji szpitalnej pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu od 1 do 3 w skali Ashworth rozliczny jest w ramach świadczenia o kodzie 5.11.02.9000020 (rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Koszt rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych lub domowych

Identyfikację oraz zużycie zasobów związanych z rehabilitacją ambulatoryjną lub domową przeprowadzono z uwzględnieniem wyników badania kwestionariuszowego (por. tabela poniżej).

Tabela 2. Koszt rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych i domowych.

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Podsumowanie średniego rocznego kosztu rehabilitacji w przeliczeniu na jednego pacjenta z analizowanej populacji

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Obliczenia kosztu rehabilitacji, dotyczące obydwu porównywanych schematów (zarówno I. Xeomin® jak i II. „Placebo”), dla różnej długości horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Sumaryczny koszt rehabilitacji w przeliczeniu na 1 pacjenta z analizowanej populacji – wartości przypisane obydwu porównywanym schematom terapeutycznym (Xeomin® i „placebo”).

* uwzględniono odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w 2. roku na poziomie 60,7% (informacje dotyczące odsetka pacjentów przyjmujących 4. dawkę toksyny botulinowej uwzględnione w ramach analizy podstawowej; por. informacje przedstawione w Analizie ekonomicznej, rozdziale 3.5.2.).

Wartości przedstawione powyżej mogą stanowić estymator średniego kosztu komparatora „placebo” z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przy braku ponoszenia dodatkowego kosztu bezpośredniego medycznego z perspektywy pacjenta.

Na uwagę zasługuje, że ww. wartości stanowią całkowity koszt „placebo” odzwierciedlającego warunki badania eksperymentalnego oraz również są składową kosztu całkowitego wnioskowanej technologii – nie są kosztem różniącym.

Na tej podstawie nie przeprowadzono aktualizacji modelu ekonomicznego dołączonego do niniejszego opracowania – zgodnie z pierwotnym protokołem Analizy ekonomicznej pozostawiono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne należące do grona kosztów różniących. Tym samym wartość „0 PLN” przedstawioną w analizie ekonomicznej należy traktować jako wartość nie zawierającą zidentyfikowanych kategorii kosztu różniącego.

Niezależnie od faktu uwzględnienia lub pominięcia opisanej powyżej kategorii kosztu, wysokość kosztu inkrementalnego raportowana w Analizie i wnioski z Analizy ekonomicznej nie ulegają zmianie.

Na uwagę zasługuje, że określona wysokość kosztu rehabilitacji cechuje się istotnymi ograniczeniami wynikającymi z braku w pełni wiarygodnych informacji na temat odsetka pacjentów poddawanych rehabilitacji po kolejnych podaniach ocenianego produktu (uwzględniono średnie wartości raportowane przez ekspertów jako jedyne źródło informacji na ten temat).

4) Treść uwagi: „Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 4 rozporządzenia). Oszacowania przedstawione na str. 57 analizy ekonomicznej dla wariantu 1 „efekty określone na podstawie wyników badania BoTULUS [64], [65] (3 miesiące - 1 podanie)” oraz wariantu 3 „efekty określone na podstawie wyników modelowania prezentowanego w [50] (uwzględniono niższą wartość ze wskazanych: 0, 117 i 0, 170)”, wskazują błędną wartość ceny progowej zbytu netto produktu leczniczego Xeornin”

Odpowiedź:

Nieprawidłowe formuły komórek J43 i J53 arkusza „Wyniki AE PBO” modelu decyzyjnego zostały poprawione. Prawidłowe wyniki oceny progowej ceny zbytu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zaktualizowane progowe ceny zbytu produktu Xeomin®, zgodnie z uwagą 4. AOTM. Referencje odnoszą się do pierwotnej bibliografii Analizy ekonomicznej.

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

Model dołączony do niniejszego uzupełnienia zawiera również zaktualizowane wyniki analizy wrażliwości – nie zaobserwowano zmian wnioskowania w odniesieniu do tego raportowanego pierwotnie.

5) Treść uwagi: „Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań, przedstawionych w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 rozporządzenia).”

Odpowiedź:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ Z UWZGLĘDNIENIEM PROPONOWANEGO POROZUMIENIA PODZIAŁU RYZYKA (RSS)

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

4.1.1. PORÓWNANIE Z PLACEBO

4.1.1.1. ZESTAWIENIE KONSEKWENCJI

Zestawienie konsekwencji zastosowania preparatu Xeomin[®] łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej w odniesieniu do placebo w horyzoncie 4 tygodni od podania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie konsekwencji.

	I. Xeomin [®] *	Placebo	Różnica (I - II)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* z uwagi na przyjęte założenie i wyniki analizy klinicznej [41] wskazane konsekwencje dotyczą również preparatów Dysport[®] i Botox[®];

** pierwszorzędowy punkt końcowy badania [48].

Ustalono, że zastosowanie preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin[®]) wiąże się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanym jako zmiana napięcia mięśniowego o co najmniej 1 punkt w skali Ashworth'a w odniesieniu do placebo.

Bezwzględny wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu ocenianego produktu został ustalony na poziomie 31,2% w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego badania klinicznego ($p < 0,001$) [48].

Proponowany RSS nie wpływa na wyniki zdrowotne – przedstawione wartości dotyczą zarówno wariantu uwzględniającego RSS jak i go pomijającego.

4.1.1.2. ZESTAWIENIE KOSZTÓW

Wyniki analizy kosztów stosowania produktu Xeomin® i placebo (łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym uwzględniającym również rehabilitację) w horyzoncie maksymalnego okresu realizacji programu lekowego u pacjenta (do 6 podań leku w okresie do dwóch lat) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zestawienie kosztów stosowania produktu Xeomin® i placebo. Wariant z RSS.

	I. Xeomin®	Placebo	Różnica (I - II)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* jako koszt różniący uwzględniono koszt wizyt i diagnostyki, które zgodnie z projektem badania klinicznego przeprowadzane były w takim samym zakresie w obydwu grupach [48].

[REDACTED]

4.1.1.3. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania stosowania produktu Xeomin® w ramach proponowanego programu lekowego w odniesieniu do placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy kosztów-efektywności – horyzont 4 tygodni od podania leku. Wariant z RSS.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (wariantu o niższej wiarygodności w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego), wraz z ceną zbytu netto produktu Xeomin[®], o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] zostały przedstawione w osobnym rozdziale.

4.1.2. PORÓWNANIE Z POZOSTAŁYMI PREPARATAMI TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

4.1.2.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A w horyzoncie ustalonym na poziomie maksymalnego okresu trwania proponowanego programu lekowego (do 6 podań leku w okresie do dwóch lat) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A. Wariant z RSS.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.2.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Porównanie bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności zastosowania porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A w horyzoncie 4 tygodni od podania pierwszej dawki leku i przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu wiąże się z niższym współczynnikiem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego niż zastosowanie produktu Dysport®, ale wyższym w odniesieniu do zastosowania produktu Botox®.

4.1.2.3. OCENA PROGOWEJ ZALEŻNOŚCI DAWEK ZRÓWNUJĄCYCH KOSZTY STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH PREPARATÓW

Mając na uwadze ograniczenia związane z estymacją dawek równoważnych uwzględnionych preparatów toksyny botulinowej typu A (por. rozdział 3.5.3. Analizy ekonomicznej) w tabeli poniżej przedstawiono ilorazy dawek poszczególnych preparatów zapewniające zrównanie kosztu z

perspektywy płatnika publicznego przy założeniu takiej samej skuteczności (por. rozdział 2.5. i rozdział 3.6.1.. Analizy ekonomicznej).

Tabela 11. Iloraz dawek zapewniający zrównanie kosztu stosowania uwzględnionych preparatów toksyny botulinowej typu A. Wariant z RSS.

* wartość oznacza, że iloraz dawki całkowitej Xeomin® i Dysport® zapewniający zrównanie kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi 0,394321

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wszystkie wyniki analizy wrażliwości omówione w niniejszym rozdziale zostały zaprezentowane w arkuszu „DSA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania. Z uwagi na obszerność danych nie prezentowano wszystkich punktów końcowych analizy wrażliwości – przedstawiono i omówiono wyłącznie kluczowe wyniki.

4.2.1. PORÓWNANIE Z PLACEBO

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze testowanie w ramach analizy wrażliwości skrajnych wartości dawek całkowitych ocenianego produktu należy uznać, iż wyniki analizy podstawowej cechują się zadowalającą stabilnością.

4.2.2. PORÓWNANIE Z POZOSTAŁYMI PREPARATAMI TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione wyniki wskazują na wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

4.3. WARIANT DODATKOWY – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Wyniki wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeomin® łącznie ze standardową terapią w poudarowej spastyczności kończyny górnej w odniesieniu do standardowej terapii (placebo) zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – wariant dodatkowy uwzględniający adaptację opublikowanych modeli do warunków polskich. Wariant z RSS.

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

	[REDACTED]			[REDACTED]
3. Efekty określone na podstawie wyników modelowania prezentowanego w [50] (uwzględniono niższą wartość ze wskazanych: 0,117 i 0,170)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
4. Efekty określone na podstawie wyników modelowania prezentowanego w [70] (dwa lata; 3,5% stopa dyskontowa dla QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
5. Efekty określone na podstawie wyników modelowania prezentowanego w [60] (pięć lat; 3,5% stopa dyskontowa dla QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]

* cena zbytu netto przy której ICUR = 11 381 PLN

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Różnorodność dostępnych modeli ekonomicznych i ich ograniczenia nie pozwalają jednoznacznie wybrać najbardziej wiarygodnej wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo.

[REDACTED]

[REDACTED]

6) Treść uwagi: „Analiza ekonomiczna (analiza minimalizacji kosztów - horyzont 2 lata oraz analiza kosztów użyteczności wariant 4 oraz 5 -horyzont 2 oraz 5 lat) nie zawiera oszacowań z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. ust. 7 rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w 3.8. Analizy ekonomicznej, w opracowaniu pominięto dyskontowanie kosztów ze względu na brak szczegółowych informacji dotyczących rozkładu podania kolejnych dawek w czasie w ramach proponowanego programu lekowego.

W ramach uzupełnienia założono, że każdego roku obecności w programie pacjent będzie przyjmował 3 dawki (równomierne rozłożenie dawek w trakcie trwania programu).

Wyniki uwzględniające dyskontowanie z rozdziału 4.1.1.2. pierwotnej wersji Analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]				
	[Redacted text]			
	[Redacted text]			
[Redacted text]				
	[Redacted text]			

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na wyniki i wnioski analizy wrażliwości uwzględnienia dyskontowania dla ww. wariantów analizy. Nie przedstawiono tym samym szczegółowych interpretacji wyników w tym zakresie.

7) Treść uwagi: „Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera oszacowań uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 rozporządzenia).”

Odpowiedź:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8) Treść uwagi: „Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym

wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 rozporządzenia). Należy zauważyć, iż aktualną na dzień złożenia wniosku praktykę kliniczną finansowaną ze środków publicznych, stanowi terapia standardowa obejmująca rehabilitację.”

Odpowiedź:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1. nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego ponoszonych na opiekę pacjentów z analizowanej populacji. Brak jest dostępnych informacji z wyszczególnieniem kosztu związanego

[Redacted text block]

Na uwagę zasługują ograniczenia związane z oszacowaniem ww. wartości, tj. brak w pełni wiarygodnych informacji dotyczących średniego kosztu rehabilitacji (por. odpowiedź na uwagę 3. AOTM) oraz uwzględnienie maksymalnej wielkości populacji docelowej (pominięcie parametrów f) i g) oceny wielkości populacji docelowej prezentowanych m.in. w tabeli 8. Analizy wpływu na budżet).

9) Treść uwagi: „Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 rozporządzenia).

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż w scenariuszu istniejącym „płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z terapią toksyną botulinową typu A - brak wydatków z budżetu płatnika publicznego”. Należy jednak zauważyć, iż scenariusz istniejący analizy wpływu na budżet powinien wskazywać roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Natomiast aktualną na dzień złożenia wniosku praktykę kliniczną finansowaną ze środków publicznych, stanowi terapia standardowa obejmująca rehabilitację.”

Odpowiedź:

Przeprowadzając obliczenia analogiczne jak w ramach odpowiedzi na uwagę 8. AOTM i przy uwzględnieniu w horyzoncie analizy wpływu na budżet wyłącznie pacjentów włączonych do proponowanego programu lekowego określono przybliżony koszt realizacji świadczeń rehabilitacyjnych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Przedstawione w tabeli poniżej wartości dotyczą zarówno scenariusza istniejącego (brak realizacji proponowanego programu lekowego) jak i scenariusza nowego (realizacja proponowanego programu

lekowego) – nie stanowią kosztu różniącego zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.4. Analizy wpływu na budżet.

Tabela 16. Sumaryczny koszt rehabilitacji w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

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

Tabela 17. Sumaryczny koszt rehabilitacji w kolejnych latach realizacji proponowanego programu lekowego (w 2. i 3. roku).

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

Mając na uwadze niepewność ww. oszacowań oraz brak ich wpływu na wysokość inkrementalnych zmian całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego nie zostały one zimplementowane do dołączonego modelu decyzyjnego – pozostawiono wyniki zgodne z pierwotnym projektem Analizy wpływu na budżet pomijającej koszty nieróżniące.

10) Treść uwagi: „Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowań, przedstawionych w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 6. ust. 4 rozporządzenia).”

Odpowiedź:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]