



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego
Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD))
w ramach programu lekowego
„Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze
mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox)
(ICD-10 I61, I63, I69)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.18.2016

Data ukończenia: 01.07.2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Allergan sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Allergan sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Allergan sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AS	skala Ashwortha (Ashworth scale)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BO	stan utrzymującej się spastyczności
BO1	stan braku odpowiedzi na leczenie po raz pierwszy
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DB	podwójne zaślepienie (Double Blind)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DM	marka niemiecka
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IoU	informator o umowach
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LOCF	przeniesienia ostatniej obserwacji (last observation carried forward)
LY	lata życia (life years)
MAS	zmodyfikowana skala Ashworth
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ODP	stan trwałej odpowiedzi na leczenie
ODP+U	stan odpowiedzi na leczenie zgodnie z obserwacjami z 12 tygodnia z badania Kaji 2010

OL	odślepienie (Open-Label)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów Programu Lekowego.....	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	59
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	59
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	59
12.	Kluczowe informacje i wnioski	60
13.	Źródła.....	64
14.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.04.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.404.2016.2.KB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909990674817
 - Wskazanie: leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):
w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny
Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, County Mayo
Irlandia

Wnioskodawca
Allergan sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.04.2016 r., znak PLR.4600.404.2016.2.KB (data wpływu do AOTMiT 28.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909990674817, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały części wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.05.2015 r., znak OT.4351.18.2016.JM.AgB.PKa.9. Minister wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.06.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w obrębie stawu skokowego. Analiza efektywności klinicznej. ██████████, Warszawa, grudzień 2015
- Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w obrębie stawu skokowego. Analiza ekonomiczna. ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w obrębie stawu skokowego. Analiza wpływu na budżet. ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w obrębie stawu skokowego. Analiza racjonalizacyjna. ██████████, Warszawa, styczeń 2016

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej:

- Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego, uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, zgodnego z opisem proponowanego programu lekowego (**§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**) – analiza ta szeroko opisuje problematykę udarów i spastyczności, w tym spastyczności kończyn, nie odnosi się natomiast ściśle do rozpoznania stopy końsko-szpota, które to rozpoznanie jest zasadniczym kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień w powyższym zakresie wnioskodawca twierdził, że brak jest w literaturze wskaźników epidemiologicznych ocenianego stanu klinicznego. O ile z brakiem odpowiedniej jakości danych epidemiologicznych trudno polemizować, o tyle nadal w swojej analizie wnioskodawca nie przedstawił opisu stopy końsko-szpota powstałej w następstwie udaru, a jedynie spastyczności poudarowej w ogóle.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Botox]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Botox, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909990674817
Kod ATC	M03AX01, grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa
Substancja czynna	Toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotaowa w obrębie stawu skokowego w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”
Dawkowanie	Produkt leczniczy należy podać we wstrzyknięciu do: - głowy przyśrodkowej mięśnia brzuchatego tydki, - głowy bocznej mięśnia brzuchatego tydki, - mięśnia płaszczkowatego, - mięśnia piszczelowego tylnego w dawce 75 jednostek na każdą z w/w 4 lokalizacji, w 3 jej miejscach, tj. po 25 jednostek na miejsce. Ostatecznie, całkowita zalecana dawka wynosi 300 jednostek. Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu skutku działania toksyny, jeżeli w opinii lekarza jest to zasadne. Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek przed upływem 12 tygodni.
Droga podania	Domięśniowo
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie białka koniecznego do skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów. Kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5-6 tygodniu. Działanie produktu zwykle ustępuje w ciągu 12 tygodni, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu na terenie Polski są również 2 inne dawki leku: 50 oraz 200 jednostek/fiolkę. [CSIOZ]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Botox]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	W pierwszym zarejestrowanym wskazaniu (brak danych, jakim) – 09.07.1996. W dniu 21.05.2014 r, pozwolenie przedłużono na czas nieokreślony. Urząd wydający pozwolenie – URPL.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zaburzenia neurologiczne: • ogniskowe przykurcze (spastyczność) związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych, • ogniskowe przykurcze nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze, • ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze , • kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie, • idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna), • profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (bole głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej). Zaburzenia czynności pęcherza moczowego: • idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z

	<p>nadwrażliwością na leki antycholinergiczne,</p> <ul style="list-style-type: none"> • nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. <p>Zaburzenia skóry i jej przydatków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe. • przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek u osób dorosłych, gdy ich nasilenie ma istotny wpływ psychologiczny na pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła), - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki), - leczone jednocześnie zmarszczki typu „kurze łapki” o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczki gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Wnioskowany produkt leczniczy w dawkach 50, 100 oraz 200 jednostek/fiolkę w zbliżonym wskazaniu został również dopuszczony do obrotu na terenie USA w styczniu 2016 roku. [FDA Approval] Dokładna treść tego wskazania brzmi „w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u pacjentów dorosłych w celu zmniejszenia zwiększonego napięcia w obrębie mięśni zginaczy kostki i palców (mięsień brzuchaty łydki, mięsień płaszczkowaty, mięsień piszczelowy tylny, mięsień zginacz palucha długi, mięsień zginacz palców długi)”. Rekomendowana dawka to 300 do 400 jednostek podzielonych między 5 mięśni: głowa przyśrodkowa i głowa boczna mięśnia brzuchatego łydki, mięsień płaszczkowaty oraz mięsień piszczelowy tylny – w każdej z tych 4 lokalizacji po 75 j w 3 dawkach podzielonych, mięsień zginacz palucha długi oraz mięsień zginacz palców długi – w każdej z tych lokalizacji po 50 jednostek w 2 dawkach podzielonych. Zaleca się podawanie nie częściej niż co 12tygodni. [FDA Labelling]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca '1055.2 toksyny botulinowe – 2'. W ramach tej grupy Botox refundowany był na dzień złożenia wniosku i jest aktualnie w następujących programach lekowych: „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G24.3, G24.4, G24.5, G24.8, G51.3)”, „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G80)”, „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)” (OMZ 23.12.2015, OMZ 25.04.2016)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej - stopa końsko-szpotaowa w obrębie stawu skokowego w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) w wieku ≥ 18 roku życia, b) po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala, c) z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotaowa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego, d) pacjent zdolny do przyjęcia pozycji stojącej. <p>2) do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nasilone zaburzenia połykania lub zaburzenia oddechowe, b) ciąża, c) miastenia i zespół miasteniczny – na podstawie badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach), d) objawy uogólnionego zakażenia, e) obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania, f) utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący leczenie pacjenta. Zalecany czas leczenia w ramach programu to dwa lata. Czas ten może zostać wydłużony, jednak nie więcej niż o kolejne dwa lata (łącznie czas pozostawania pacjenta w programie nie może przekraczać czterech lat). W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłoki.
Podawanie leku w ramach programu	<p>1) leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat (lub do 12 podań w okresie do 4 lat)</p> <p>2) o liczbie podań, jaką otrzyma pacjent, decyduje lekarz prowadzący. Liczba podań leku zależy od uzyskania przez pacjenta dobrej odpowiedzi na leczenie, która będzie weryfikowana podczas wizyt kontrolnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wizyta kontrolna powinna odbyć się po 4-8 tygodniach po każdorazowym podaniu leku, b) kolejna wizyta kontrolna bezpośrednio przed oczekiwanym kolejnym podaniem leku – najwcześniej po 12 tygodniach od podania poprzedniej dawki leku.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku 2) utrwalony przykurcz kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego 3) potwierdzenie miastonii lub zespołu miastenicznego 4) objawy uogólnionego zakażenia 5) ciężkie zaburzenia połykania i oddychania 6) ciąża lub karmienie piersią 7) wystąpienie stanu zapalnego w okolicy miejsca podania 8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku 9) wszczęcie pompy baklofenowej 10) przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy) 11) powstanie oporności na lek 12) brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku (co najmniej dwukrotnie w ciągu każdego 12 miesięcy leczenia) 13) brak odpowiedzi na leczenie w dwóch kolejnych sesjach podania leku. <p>Pacjenta uznaje się za odpowiadającego na leczenie, gdy po podaniu dwóch kolejnych dawek leku doszło u niego do spadku napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali MAS względem wartości wyjściowych.</p>
Dawkowanie	<ol style="list-style-type: none"> 1) zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej obejmującej staw skokowy wynosi dla jednej kończyny 300 j. podzielonych pomiędzy 3 mięśnie 2) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 300 j. lek podaje się wielopunktowo w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego: <ul style="list-style-type: none"> a) mięsień brzuchaty łydki, głowa przyśrodkowa 75 j., 3 miejsca, b) mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 75 j., 3 miejsca, c) mięsień płaszczkowaty, 75 j., 3 miejsca, d) mięsień piszczelowy tylny 75 j., 3 miejsca. 3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni. <p>W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.</p>
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie neurologiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) ocena spastyczności w skali MAS, b) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych), c) opisowa ocena zdolności przyjęcia pozycji stojącej i chodu. 2) u pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne – acenokumarol lub warfarynę, wykonuje się badanie INR (dopuszczalna wartość INR w dniu podania < 2,5)

Monitorowanie leczenia	<p>Podczas wizyt kontrolnych przed podaniem pacjentowi kolejnej dawki leku wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzoną w MAS (poprawa o ≥ 1 punkt), która stanowi kryterium podania kolejnych dawek leku, 2) ocenę efektu podania leku według lekarza i według pacjenta oceniana za pomocą skali CGI – IS (Clinical Global Impression – Improvement Scale), 3) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych), 4) opisową ocenę czynności stania i chodu, 5) w dokumentacji medycznej pacjenta zamieszcza się informację o rodzaju i formie prowadzonej u pacjenta rehabilitacji.
-------------------------------	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym oraz zapisami proponowanego programu lekowego odnosi się do poudarowej spastyczności kończyny dolnej w postaci stopy końsko-szpotaowej w populacji dorosłych, w czasie gdy zarejestrowane wskazanie dla wnioskowanego produktu leczniczego mówi o ogniskowych przykurczach w obrębie stawu skokowego u dorosłych po udarze, zatem wskazanie wnioskowane jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Szczegóły dotyczące wskazania wnioskowanego w odniesieniu do dostępnych danych klinicznych znajdują się w rozdziale 4.1.3.2. niniejszej AWA. Przedstawione analizy wnioskodawcy – kliniczna, ekonomiczna oraz wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – uwzględniają populację zasadniczo odpowiadającą tej wnioskowanej (szczegóły – patrz rozdział 4.1.1. oraz 4.1.3.2. niniejszej AWA).

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją wobec aktualnej ustawy o refundacji – wprowadzenie wnioskowanego produktu leczniczego do istniejącej (1055.2 toksyny botulinowe – 2') grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto, kwalifikacja do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) została omówiona w rozdziale 6. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Stopa końsko-szpotawa jest najczęstszą postacią spastyczności kończyny dolnej powstałej na skutek udaru. Spastyczność z kolei jest stanem nadmiernego napięcia mięśniowego wraz ze zwiększonym przykurczem w obrębie ścięgien. [Farina 2008] Udar natomiast, zgodnie z definicją WHO, to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. [Szczeklik 2015]

Stopa końsko-szpotawa to zaburzenie polegające na wygięciu stopy i kostki w sposób podeszwowy i odwróceniu ich przyśrodkowo wraz z zagięciem palców. Mięśnie, których nadmierne napięcie powoduje takie ustawienie stopy, to: mięsień piszczelowy tylny (łac. *tibialis posterior*, TP), mięsień brzuchaty łydki boczny (*gastrocnemius lateralis*, GL), mięsień brzuchaty łydki środkowy (*gastrocnemius medialis*, GM) oraz mięsień płaszczkowaty (*soleus*, Sol). Najistotniejszą konsekwencją takiego stanu jest ograniczenie zakresu ruchów, niewłaściwa postawa ciała, a także ból i skurcze, co prowadzi do pogorszenia mobilności chorego i jego samowystarczalności. [Farina 2008]

Epidemiologia

Brak jest danych na temat epidemiologii stopy końsko-szpotawej będącej następstwem udaru mózgu w populacji polskiej. Spastyczność kończyny dolnej pojawiająca się po udarze, zgodnie z danymi z literatury europejskiej, występuje z częstością od 11% do 38%. [AK] Z kolei standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru u osób >65 roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących tej grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100 000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi ok. 70 lat. [Szczeklik 2015]

Ocena choroby

Stopień nasilenia spastyczności oraz postępów jej leczenia ocenia się z zastosowaniem różnych narzędzi, m.in.. zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS), tzw. Clinical Global Impression (CGI) czy tzw. Physician's Rating Scale.

Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) służy ocenie napięcia mięśni dotkniętych spastycznością i składa się z następujących stopni:

0 – brak zwiększonego napięcia mięśnia,

1 – nieznaczny wzrost napięcia mięśnia objawiający się złapaniem (ang. „catch”) i uwolnieniem lub minimalnym oporem w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania,

+ 1 – nieznaczny wzrost napięcia mięśnia objawiający się złapaniem, a następnie minimalnym oporem przez pozostający (mniejszy niż połowę) zakres ruchu,

2 – bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać,

3 – wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania,

4 – dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście. [Bohannon 1986]

Clinical Global Impression (CGI) to skala służąca ocenie ogólnego funkcjonowania przybierająca, na podstawie skali numerycznej, wartości od -5 (wynik najgorszy) do 5 (najlepszy) wg lekarza, pacjenta i fizjoterapeuty. [Kaji 2010] Istnieje również pewna modyfikacja tej skali, wg której wyniki przyjmują wartości od -4 (wynik najgorszy) do 4 (wynik najlepszy). [Clinicaltrials.gov_NCT01575054]

Physician's Rating Scale wg Boyda (PRS B) jest skalą służącą ocenie chodu w czasie 10-metrowego przejścia pacjenta. Przybiera wartości od -1 (wynik najgorszy) do 9 (najlepszy) w oparciu o trzy parametry: wstępny kontakt stopy z podłożem, kontakt stopy w fazie przenoszenia oraz stosowanie pomocy przy chodzeniu. [Kaji 2010] Istnieje również Physician's Rating Scale wg Komana (PRS K), w której to skali powyższa ocena przybiera wartości -1 – gorzej niż na wejściu, 0 – tak samo, jak na wejściu, +1 – lepiej niż na wejściu. [Koman 1993] Chód ocenia się także mierząc jego szybkość w sekundach, gdy pacjent przechodzi 10 m. [Kaji 2010]

Rokowanie

Aby zapobiec pogorszeniu lub zmniejszyć stopień spastyczności kończyny należy jak najszybciej wprowadzić odpowiednie leczenie. W postaciach nieleczonych może dojść do utrwalenia się przykurczów i nieodwracalnych zmian w postaci zwłóknienia oraz kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także do zaników mięśni. Nasilają się wówczas problemy zdrowotne, takie jak: skłonność do zakrzepicy, której przyczyną jest unieruchomienie lub słaba ruchomość ciała, odleżyny, infekcje, obniżenie odporności organizmu, narastanie problemów emocjonalnych. [Wasilewska 2010]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji pacjentów na podstawie opinii ekspertów

Spastyczność stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze (spełniający łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji do załączonego programu lekowego)		Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Liczba osób w Polsce	„Wg danych NFZ ok. 90000 chorych z udarem rocznie brak jednoznacznych statystyk”	„Odnosnie liczby osób spełniających określone warunki to mogą to być ty ko dane szacunkowe”
Liczba nowych przypadków w ciągu roku	„Ok. 30000 chorych ze spastycznością kończyny dolnej”	[brak odpowiedzi]
Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Ok. 3000 chorych z spastycznością uzasadniającą podjęcie leczenia toksyną botulinową”	„W Polsce ogólna liczba żyjących osób, którzy mieli udar mózgu jest nieznana, w ciągu roku z grupy 60 000 chorych, którzy przeżyli udar maksymalnie u ok. 6-12% (3600-7200) mogą narastać objawy znacznej spastyczności wymagające zastosowania w/w terapii, po 4 latach mogłaby to być populacja ok 15 000-30 000 osób”

Liczebność populacji pacjentów w programie lekowym „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” na podstawie danych NFZ zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji w poszczególnych latach otrzymujących poszczególne świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10 I61, I63, I69, na podstawie danych NFZ

Nazwa świadczenia	2014	2015	2016	Suma (unikalne numery PESEL)
Diagnostyka w programie leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A	12	9	0	20
<i>Toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile a 100 – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 j.m.</i>	2	59	43	75
<i>Toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile a 300 – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 j.m.</i>	0	52	40	73
<i>Toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile a 500 – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 j.m.</i>	67	122	67	157

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 23-24 czerwca 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji i towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu spastyczności poudarowej w ogóle, bez zawężania w kierunku tylko kończyny dolnej. Takie podejście wynikało z obecności wytycznych, które mówiły generalnie o leczeniu spastyczności, bez wskazania konkretnej jej lokalizacji. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 6 lat oraz publikacji w języku polskim i angielskim. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich i europejskich, a w dalszej kolejności amerykańskich czy australijskich. Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących źródłach danych:

1. Polskie Towarzystwo Neurologiczne [<https://neuroedu.pl/>]
2. National Health and Medical Research Council [<https://www.nhmrc.gov.au/>]
3. Belgian Health Care Knowledge Centre [<https://kce.fgov.be/>]
4. National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>]
5. Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
6. Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
7. The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
9. National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
11. New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>];

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Analizując ich treść należy mieć na uwadze fakt, że zostały one opublikowane dość dawno, a ze względu na niewiadomą datę rejestracji Botoxu w ocenianym wskazaniu w poszczególnych krajach (rejestracja narodowa) trudno o wykazanie, czy zostały opublikowane przed nią, czy po niej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2012	Spastyczność i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Mogą ponadto wpływać negatywnie poprzez wywołanie bólu, utrudnianie właściwej higieny czy też poprzez ograniczanie funkcji. W farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się: baklofen, tizanidynę (tizanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym). W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. Toksyna botulinowa umożliwia selektywne wyłączenie nadaktywnych mięśni, bez wpływu na mięśnie sąsiednie. W Polsce toksyna botulinowa typu została zarejestrowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej u osób po udarze mózgu. Najnowsze badania wskazują, że toksyna botulinowa stosowana jako dodatek do programu ćwiczeń u osób po udarze ze spastycznością kończyny górnej może ułatwiać pielęgnację (mycie ręki, obcinanie paznokci) i zmniejszać nasilenie bólu, nie przynosi jednak, jak się wydaje, znamiennej różnicy w zakresie czynnej funkcji i nie jest w tym wskazaniu efektywna kosztowo. Toksyna botulinowa powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie a-koholu etylowego lub fenolu. Do tej pory nie ma wystarczających dowodów pozwalających na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze. Toksyna botulinowa nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESO 2008 (Europa)	Należy rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (klasa III, poziom B)*.
SIGN 2010 (Szkocja)	Nie można wydać żadnej rekomendacji dla konkretnych leków doustnych w rutynowym użyciu. Toksyna botulinowa typu A (Botox) może być rozważona do użycia w łagodzeniu spastyczności następującej po udarze, gdzie jest przyczyną bólu lub wiąże się z zaburzeniami funkcji fizycznych i zdolności do utrzymywania higieny rąk. (A) Wstrzyknięcia mogą być konieczne do powtórzenia co 3-4 miesiące i powinny być przerwane w przypadku nieskuteczności. **
NSF 2010 (Australia, Nowa Zelandia)	Interwencje zmniejszające spastyczność inne niż wczesny obszerny program terapeutyczny nie powinny być rutynowo prowadzone u pacjentów z łagodną do umiarkowanej spastyczności (tzn. spastyczności, która nie wpływa na aktywność lub higienę osobistą osób po przebyłym udarze). (GPP) U pacjentów po udarze, którzy doświadczają trwałej umiarkowanej do ciężkiej spastyczności (tzn. spastyczności, która wpływa na aktywność lub higienę osobistą) toksyna botulinowa typu A powinna być przetestowana w połączeniu z rehabilitacją, która zawiera stawianie jasnych celów (B); stymulacja elektryczna i/lub biofeedback EMG może być użyte (C).***
SFoNZ 2010 (Nowa Zelandia)	Poza leczeniem ogólnym, inne interwencje zmniejszające spastyczność nie powinny być rutynowo stosowane u pacjentów z łagodną do umiarkowanej spastyczności (tzn. spastyczności, która nie wpływa na ich aktywność lub higienę osobistą). (GPP) U pacjentów z udarem, którzy doświadczają trwałej umiarkowanej do ciężkiej spastyczności (tzn. spastyczności, która wpływa na ich aktywność lub higienę osobistą): toksyna botulinowa typu A powinna być przetestowana w połączeniu z rehabilitacją, która zawiera stawianie jasnych celów (B), stymulacja elektryczna w skojarzeniu z biofeedback EMG może być użyte. (C)***
CSS 2010 (Kanada)	<u>Spastyczność kończyny dolnej po udarze</u> Spastyczność i przykurcze powinny być leczone lub zapobiegane przez pozycjonowanie antyspastyczne, ćwiczenia zwiększające zakres ruchu, rozciąganie i/lub szynowanie. (wczesny-stopień C, późny-stopień C) Dla pacjentów po ostrym udarze z ogniskową i objawową uporczywą spastycznością należy rozważyć użycie toksyny botulinowej, aby zwiększyć zakres ruchów. (wczesny-stopień C, późny-stopień A) Należy rozważyć użycie tizanidyny u pacjentów z uogólnioną spastycznością. (wczesny-stopień B, późny-stopień B) Odradzone jest przepisywanie benzodiazepiny podczas okresu zdrowienia po udarze, z powodu możliwych szkodliwych skutków. (wczesny-stopień C, późny-stopień C)****
VA/DoD 2010 (USA)	Należy rozważyć powstrzymanie spastyczności przez antyspastyczne pozycjonowanie, ćwiczenia zwiększające zakres ruchu, rozciąganie i szynowanie. Przykurcze mogą być leczone przez szynowanie, seryjne odlewy lub korekcie chirurgiczne. (C) Należy rozważyć użycie leków doustnych, takich jak tizanidyna i doustnego baklofenu przeciwko spastyczności szczególnie jeśli spastyczność jest związana z bólem, niską higieną skóry lub obniżoną funkcją. Tizanidyna powinna być użyta szczególnie u pacjentów z przewlekłym leczeniem udaru mózgu. (B) Diazepam i inne benzodiazepiny powinny być unikane podczas okresu zdrowienia po udarze, ponieważ efekt tej klasy leków może kolidować z funkcjami mózgu związanymi z odbudową po udarze i leki te mogą przynosić stłumienie, które zagraża zdolności do efektywnego udziału w rehabilitacji. (D) Należy rozważyć użycie toksyny botulinowej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi u pacjentów ze spastycznością, która jest bolesna, upośledza funkcję, zmniejsza zdolność do uczestniczenia w rehabilitacji lub upośledza prawidłowe ustawienie lub pielęgnację skóry. (B) Dooponowe leczenie baklofenem może być rozważone u pacjentów po udarze z przewlekłą spastycznością dolnego krańca, która nie może być efektywnie leczona lekami doustnymi lub toksyną botulinową. (B) Należy rozważyć zabiegi neurochirurgiczne, takie jak selektywna rizotomia korzeni grzbietowych w przypadku spastyczności, która nie może być leczona sposobami niechirurgicznymi. (I) *****

*

Klasa	Schemat klasyfikacji wiarygodności danych dotyczących interwencji terapeutycznych
I	Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją i z grupą kontrolną, mające wystarczająco dużą moc, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów albo mający wystarczająco dużą moc przegląd systematyczny takich badań. Muszą być spełnione następujące kryteria: a) ukrycie sposobu przypisania do grup b) jednoznacznie określone główne punkty końcowe c) jednoznacznie określone kryteria włączające i wykluczające d) prawidłowy opis losu osób, które przedwcześnie ukończyły badanie lub otrzymały leczenie niezgodnie z wyjściowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała liczba takich osób, by ryzyko błędu systematycznego było jak najmniejsze e) przedstawione wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne badanych grup; brak znamiennej różnicy tych cech lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających.
II	prospektywne badanie kohortowe z odpowiednio dobraną grupą kontrolną, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów i spełniające wszystkie wymienione wyżej kryteria a–e lub badanie z randomizacją, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, niespełniające jednego z wymienionych powyżej kryteriów a–e
III	wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (w tym z taką grupą kontrolną chorych, u których nie ingerowano w naturalny przebieg choroby oraz z uczestnikami będącymi samymi dla siebie grupą kontrolną), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia
IV	dane z badań bez grupy kontrolnej, serii przypadków, opisów przypadków lub stanowisko ekspertów
Definicje siły zaleceń	
poziom A	potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga przekonujących wyników co najmniej 1 badania klasy I lub przekonujących i zgodnych wyników co najmniej 2 badań klasy II
poziom B	potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga przekonujących wyników co najmniej 1 badania klasy II lub zgodnych wyników licznych badań klasy III
poziom C	potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga wyników co najmniej 2 badań klasy III
punkty GCP (dobrej praktyki klinicznej)	najlepsze postępowanie zalecane na podstawie doświadczenia osób opracowujących wytyczne; zwykle oparte na danych IV klasy wiarygodności, wskazuje na dużą niepewność kliniczną; takie punkty GCP mogą być przydatne dla pracowników ochrony zdrowia

**

Stopień rekomendacji	
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i bezpośrednio zastosowalne do populacji docelowej, lub Materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio zastosowalny do populacji docelowej i wykazujący spójność wyników
B	Materiał dowodowy składający się zawierający badania ocenione na 2++, bezpośrednio zastosowalny do populacji docelowej i wykazujący spójność wyników, lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+
C	Materiał dowodowy składający się zawierający badania ocenione na 2+, bezpośrednio zastosowalny do populacji docelowej i wykazujący spójność wyników, lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++
D	Dowody z poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+

Stopień	Opis
A	Dowody mogą być zaufane do prowadzenia praktyki
B	Dowody mogą być zaufane do prowadzenia praktyki w większości sytuacji
C	Dowody pomagają w wydaniu rekomendacji, ale jej wdrożenie powinno się odbyć ze starannością
D	Dowody są słabe i rekomendacja musi być wdrożona z ostrożnością
Punkt dobrej praktyki (GPP)	Rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie kliniczne i opinię eksperta

Stopień	Kryteria
A	Silna rekomendacja. Dowody z randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz badań RCT. Pożądane efekty wyraźnie przewyższają efekty niepożądane lub odwrotnie.
B	Pojedyncze RCT lub dobre zaprojektowane badanie obserwacyjne z silnymi dowodami; lub dobrze zaprojektowane badanie kohortowe lub kliniczno-kontrolne; lub wielokrotne szeregi czasowe lub dramatyczne rezultaty niekontrolowanych eksperymentów. Efekty pożądane blisko zrównoważenia z efektami niepożądanymi.
C	Co najmniej jedno dobrze zaprojektowane, nieeksperymentalne badanie opisowe (np. badania porównawcze, badania korelacji, studia przypadków) lub raport komitetu eksperckiego, opinie i/lub doświadczenie szanowanych autorów, w tym konsensus z grupy budowy lub recenzji

Siła rekomendacji	Opis
A	Silna rekomendacja, żeby klinicyści używali interwencji do kwalifikowanych pacjentów. Odnaleziono dobre dowody, że interwencja polepsza ważne wyniki zdrowotne i konkluduje, że korzyści znacznie przewyższają szkody.
B	Rekomendacja, żeby klinicyści używali interwencji do kwalifikowanych pacjentów. Odnaleziono co najmniej zadowalające dowody, że interwencja polepsza wyniki zdrowotne i konkluduje, że korzyści przewyższają szkody.
C	Brak rekomendacji za lub przeciw rutynowemu używaniu interwencji. Odnaleziono co najmniej zadowalające dowody, że interwencja może polepszać wyniki zdrowotne jednak konkluduje, że balans korzyści i szkód jest zbyt bliski aby wydać generalną rekomendację.
D	Rekomendacja przeciw rutynowemu używaniu interwencji u pacjentów bezobjawowych. Odnaleziono co najmniej zadowalające dowody, że interwencja jest nieefektywna lub że szkody przewyższają korzyści.
I	Konkluzja, że dowody są niewystarczające do rekomendacji za lub przeciw rutynowemu używaniu interwencji. Brakuje dowodów, że interwencja jest efektywna, są one niskiej jakości, sprzeczne, a bilans korzyści i szkód nie może zostać ustalony

W leczeniu spastyczności kończyny dolnej odnaleziono dwie rekomendacje – kanadyjską CSS 2010 i polską PTN 2012. Rekomendacja kanadyjska zalecała ćwiczenia, a dla osób po ostrym udarze toksynę botulinową typu A. Tyzanidyna jest zalecana u osób z uogólnioną spastycznością, a odradzane jest przepisywanie benzodiazepiny podczas zdrowienia po udarze. Rekomendacja polska wskazywała na brak wystarczających dowodów na sformułowanie rekomendacji odnośnie leczenia spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze. Pozostałe rekomendacje odnoszą się do spastyczności ogólnie i wszystkie zalecają rozważenie użycia toksyny botulinowej typu A.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
interwencje stosowane obecnie	„Obecnie w leczeniu spastyczności stosuje się doustne leki miorelaksacyjne m.in. baklofen, tizanidynę, tolperyzon, rzadko benzodiazepiny. Leczenie to charakteryzuje się małą skutecznością oraz stosunkowo często występującymi działaniami niepożądanymi. Istotne znaczenie przypisuje się także rehabilitacji ruchowej oraz zapobieganiu powstawaniu przykurczów stawowych.”	„Leczenie spastyczności poudarowej w stopniu umiarkowanym i znacznym jest trudne, a stosowane od wielu lat w Polsce leki doustne (baklofen, tolperyzon, tizanidyna, diazapam) dają niewielką poprawę – ich stosowanie ograniczone jest także działaniami niepożądanymi, szczególnie w populacji starszych chorych.”
Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencję wnioskowaną	„Jak wyżej”	„Nie ma takiej technologii.”

Ekspert	[REDACTED]	Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
interwencje najtańsze	„Farmakoterapia doustna wymienionymi powyżej lekami, o niewielkim działaniu objawowym i stosunkowo częstych działaniach niepożądanych, szczególnie w przypadku zwiększania dawek stosowanych leków.”	„Trudno porównywać koszty farmakoterapii doustnej ze stosowaniem toksyny botulinowej. Każda metoda ma trochę inne wskazania oraz skuteczność.”
Interwencje najskuteczniejsze	„Miejscowe domięśniowe podawanie toksyny botulinowej typu A.”	„Najskuteczniejszą technologią stosowaną w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej jest terapia toksyną botulinową.”
interwencje zalecane przez wytyczne	„Obecnie przygotowane są wytyczne interdyscyplinarnej grupy ekspertów Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych oraz Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności kończyny dolnej, które mają w tym roku ukazać się w 2 zeszytach Polskiego Przeglądu Neurologicznego.”	„Leczeniem rekomendowanym jest zastosowanie toksyny botulinowej – „Leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu – rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów” – Polski przegląd Neurologiczny – w druku.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.12.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) oraz aktualnym – z dnia 25.04.2016 (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2016 r. poz. 48), brak refundowanych technologii we wskazaniu zgodnym z zapisami proponowanego programu lekowego. [OMZ 23.12.2015, OMZ 25.04.2016]¹ Jednocześnie zauważyć należy, że stosowana i refundowana w leczeniu spastyczności poudarowej była i jest w Polsce rehabilitacja. [NFZ 80/2013/DSOZ]

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Rehabilitacja oraz, ze względu na brak innych technologii opcjonalnych, placebo	„(...) wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności ogniskowej oraz zarejestrowane wskazania (...)”	Wybór zasadny

¹ Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29.06.2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2016 r. poz. 68) obowiązującym od dnia, w którym opublikowano niniejszą AWA, powyższe nie uległo zmianie.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w obrębie stawu skokowego. Ze względu na niewielką ilość badań oceniających zastosowanie preparatu Botox we wnioskowanym wskazaniu, analizowanych publikacji nie ograniczono pod kątem charakterystyki wejściowej populacji tj. badana populacja idealnie odpowiadała populacji przedstawionej w programie lekowym (zwłaszcza pod kątem stopnia spastyczności oraz czasu, jaki upłynął od wystąpienia udaru).”	„- pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, - populacja chorych ze spastycznością o etiologii innej niż poudarowa lub populacja chorych ze spastycznością o różnej etiologii, ale bez stratyfikacji wyników pod względem przyczyny spastyczności.”	-
Interwencja	„Botox – ze względu na trudności techniczne w podaniu pacjentowi dawki preparatu Botox idealnie zgodnie z dawką opisaną w ChPL (m.in. Ilość podanego preparatu jest ograniczona wie kością obstrzykiwanego mięśnia), analizowanych badań nie ograniczono pod kątem wielkości stosowanej dawki toksyny botulinowej typu A.”	„- toksyna botulinowa typu A inna niż Botox, - toksyna botulinowa typu A podawana w obu grupach (badanej i kontrolnej).”	-
Komparatory	„Rehabilitacja, placebo”		
Punkty końcowe	„W zakresie skuteczności: - ocena funkcji mięśni objętych spastycznością, - ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym, - całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza, - ocena zakresu ruchu czynnego i biernego, - analiza chodu, - ocena napięcia bólu. W zakresie bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane ogółem, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - poważne zdarzenia niepożądane - poszczególne zdarzenia niepożądane.”	Bd	-
Typ badań	„Prospektywne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania Botox w poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpota w obrębie stawu skokowego, w których: - dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów, - dane uzyskano w wyniku systematycznego przeszukiwania w co najmniej dwóch bazach danych.”	„- opisy przypadków; - badania pogładowe, - badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane, - badania opublikowane jedynie w formie abstraktów, - protokoły badań lub publikacje bez wyników pozwalających na analizę ilościową.”	Wnioskodawca <i>a priori</i> wykluczał z analizy protokoły badań, o ile byłyby dostępne, co należy uznać za nieprawidłowe, ponieważ z definicji dokumenty takie szczegółowo opisują metodologię badań w odniesieniu do zarówno części klinicznej, jak i statystycznej, co pozwala lepiej zrozumieć i zinterpretować wyniki uzyskane w ich toku.
Inne kryteria	bd	bd	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 07.12.2015 r.

W opinii analityków Agencji pewne zastrzeżenia budzić może brak zastosowania wszystkich adekwatnych do problemu zdrowotnego haseł, m.in. w bazach Pubmed i The Cochrane Library na określenie nogi i/lub stopy zastosowano słowa 'limb' oraz 'extremity', ale nie zastosowano tak podstawowych słów, jak 'leg' czy 'foot', przy czym słowa 'leg' użyto jednak w bazie Embase. Poza tym, w bazach Pubmed i The Cochrane Library nie zastosowano symboli „*” w celu umożliwienia przeszukania pewnych haseł, m.in. stroke, w różnych ich kombinacjach – w strategiach zastosowano co prawda hasło poststroke, ale nie jest to jedyna możliwość ujęcia stanu po udarze (może być m.in. post-stroke czy after stroke). Słowa stroke nie zastosowano z kolei w ogóle w bazie Embase.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w w/w bazach w dniu 18.05.2016 r. z zastosowaniem własnej strategii (w której m.in. nie stosowali słów odnoszących się do nogi lub stopy, a stosowali sformułowania szersze, odnoszące się do stanu poudarowego). W wyniku jej zastosowania, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę wyszukali badanie Ward 2014 (tj. wyniki analizy w podgrupach), które w pierwotnej wersji analizy wnioskodawcy, tj. przed wniesieniem uzupełnień w związku z niespełnianiem wymogów Rozporządzenia w spr. wymagań minimalnych, nie zostało zidentyfikowane i zostało włączone do analizy klinicznej przez wnioskodawcę w wyniku wniesienia przedmiotowych uzupełnień. Analiza pełnych tekstów przeprowadzona przez analityków Agencji wstępnie wykazała ponadto, że właściwe do włączenia mogą być również badania Farina 2008 oraz Ding 2015, jakkolwiek zgadzają się z wnioskodawcą, że badania te nie spełniają ostatecznie kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, w tym 3 badania porównujące Botox z placebo – badania Kaji 2010, Dunne 2012 oraz Tao 2012 i 1 badanie porównujące Botox z fizykoterapią – badanie Picelli 2014. Dodatkowo, w ramach uzupełnień w związku z niespełnianiem części wymagań określonych w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił wyniki badania Ward 2014 (analiza w podgrupach).

Badanie Kaji 2010, zgodnie z ChPL Botox, było badaniem rejestracyjnym na terenie Polski (narodowa procedura rejestracyjna). Jednocześnie było to największe populacyjnie badanie ze wszystkich zidentyfikowanych przez wnioskodawcę (włączyło łącznie 120 pacjentów, w czasie gdy w pozostałych badaniach oceniono łącznie 82 pacjentów w badaniu Dunne 2012, 30 w badaniu Picelli 2014 oraz 23 w badaniu Tao 2015 i 78 pacjentów w analizie w podgrupach badania Ward 2014) i dostarczające najadekwatniejszych danych w kontekście proponowanego programu lekowego (tj. zmiany względem wartości wejściowych w skali MAS, CGI czy jakości i szybkości chodu).

Wobec powyższego badanie Kaji 2010 zdaniem analityków Agencji powinno być głównym badaniem niniejszej analizy, badania pozostałe posłużą jako badanie dodatkowe. Wśród nich z kolei istotne są wyniki badania Dunne 2012 ze względu na liczebność populacji. W związku z takim podejściem analityków Agencji, a także w celu uzyskania lepszej przejrzystości i czytelności, w przeciwieństwie do wnioskodawcy, postanowiono o odrębnym przedstawieniu wyników każdego z badań, tj. w odrębnych akapitach. Powyższe podpira fakt znacznej heterogeniczności włączonych badań (m.in. w zakresie zastosowanych dawek, charakterystyki pacjentów, czasu trwania), na co zwraca uwagę sam wnioskodawca.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie główne			
<p>Kaji 2010 [Kaji 2010, ChPL Botox, Clinicaltrials.gov_Kaj i 2010]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=19), prowadzone w jednym kraju (Japonia), randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, w układzie równoległym, kontrolowane placebo badanie kliniczne z hipotezą superiority.</p> <p>Badanie prowadzone było między majem 2007 a kwietniem 2008 roku.</p> <p>Badanie miało dwie fazy:</p> <p>- I podwójnie zaślepioną, w czasie której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Botoxu względem PLC w układzie równoległym po jednorazowym podaniu leczenia, okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>- II odślepioną, w której w każdej z pierwotnych grup, u pacjentów z MAS ≥ 2 w 12 tygodniu od podania leczenia, zastosowano trzykrotnie podanie Botoxu w tej samej dawce i schemacie dawkowania, jak w fazie I, okres obserwacji: 36 tygodni</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku I fazy:</u></p> <p>- grupa Botox : n= 58 - grupa PLC: n=62</p> <p>Pacjenci otrzymali jednorazowo w dniu leczenia 75 U Botoxu w następujące mięśnie: brzuchaty tydki: głowa przyśrodkowa i głowa boczna, płaszczkowaty i piszczelowy tylny, w podziale na 3 miejsca w każdym z tych mięśni. Łącznie podano 300 U Botoxu. PLC w identycznej objętości co Botox zostało podane w tym samym schemacie.</p> <p>Po randomizacji 6 pacjentów z grupy Botoxu (3 z powodu AE, 3 z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu) i 1 z grupy PLC (z powodu odchylenia od protokołu) zostało wycofanych z badania.</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku II fazy:</u></p> <p>- grupa DB Botox + OL Botox: n= 52, wyniki podano dla 50 pacjentów - grupa DB PLC + OL Botox: n=61, wyniki podano dla 57 pacjentów*</p> <p>Po wejściu do tej fazy 7 pacjentów z grupy DB Botox + OL Botox (1 z powodu AE, 6 z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu) i 9 z grupy DB PLC + OL Botox (6 z powodu AE, 2 z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu i 1 z powodów spełnienia kryteriów wykluczenia) zostało wycofanych z badania.</p> <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <p>W czasie trwania badania pacjenci <u>mogli podlegać rehabilitacji</u>, przy czym miała ona nie ulegać zmianie w czasie trwania badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni lub kobiety w wieku 20-80 lat i masie ciała co najmniej 50 kg, - udar co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - deformacje końskie (zgięcie podeszwowe stawu skokowego) oceniane >3 punktów w skali MAS dla zginaczy stawu skokowego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obustronne porażenie lub porażenie czterokończynowe, - trwałe przykurcze kostki, - głęboki zanik mięśni, w które podawana jest toksyna botulinowa, - stosowanie przed włączeniem do badania leczenia chirurgicznego, fenolu/etanolu, blokady mięśni aferentnych, dokanałowego podania baklofenu lub toksyny botulinowej dowolnego serotypu, - stosowanie obwodowych środków zwiotczających mięśnie, - ciąża, karmienie piersią. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pole pod krzywą (AUC) zmian względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 12 tygodnia (dotyczy tylko I fazy badania) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MAS dla kostki, - ocena chodu wg skali PRS B, - prędkość chodu, - ocena ogólnego funkcjonowania w skali CGI w skali od -5 do 5 w poszczególnych punktach czasowych, tj. w 1, 4, 6, 8 i 12 tygodniu od podania leku w I fazie badania, a w tygodniach 4,8 i 12 w II fazie badania - bezpieczeństwo <p>Analiza: ITT w I fazie badania, mITT w II fazie badania – pacjenci z MAS ≥ 2 w 12 tygodniu od pierwszego podania leczenia</p>
Badanie dodatkowe			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Dunne 2012</p> <p>[Dunne 2012]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Allergan Australia</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=7), prowadzone w jednym kraju (Australia), randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramiennie, w układzie równoległym, kontrolowane placebo badanie kliniczne z hipotezą superiority.</p> <p>Badanie prowadzone było między marcem 1996 a majem 2000 roku.</p> <p>Badanie miało dwie fazy:</p> <p>- I podwójnie zaślepioną, w czasie której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Botoxu względem PLC w układzie równoległym po jednorazowym podaniu leczenia, okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>- II odślepioną, w której w każdej z pierwotnych grup u pacjentów, u których wykazano powrót do stanu wejściowego wg skali AS, zastosowano pojedyncze podanie Botoxu w tej samej dawce i schemacie dawkowania, jak w fazie I, okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku I fazy:</u></p> <p>Na początku badanie uwzględniano 3 grupy: grupa Botoxu 300U: n=28, grupa Botoxu 200 U: n=26, grupa PLC: n=28. Jakkolwiek, ze względu na brak różnic istotnych statystycznie między grupą Botoxu 300 U i 200 U, podano wyniki skumulowane z obu tych grup (n=54).</p> <p>Pacjenci otrzymali jednorazowo w dniu leczenia Botox w mięsień piszczelowy tylny – 70 lub 100 U, w mięsień płaszczkowaty – 80 lub 125 U, w zginacz długi palców lub w mięsień przyśrodkowy brzuchaty łydki 50 lub 75 U. PLC w identycznej objętości co Botox zostało podane w tym samym schemacie. Ostatecznie, mięsień piszczelowy tylny i płaszczkowaty był nakłuty u wszystkich pacjentów, prawie 63% pacjentów miało nakłuty mięsień brzuchaty łydki środkowy i ok. 37% - zginacz długi palców.</p> <p>Po randomizacji 5 pacjentów z grupy Botoxu (3 z powodu AE, 2 z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu) zostało wycofanych z badania. Żaden pacjent nie został wycofany z badania z grupy PLC.</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku II fazy:</u></p> <p>- grupa DB Botox + OL Botox: n= 44</p> <p>- grupa DB PLC + OL Botox: n=26*</p> <p>Ostatecznie, Botox w dawce 300 U dostało 90% pacjentów.</p> <p>Lekarz mógł uzyskać informacje o alokacji pacjenta w czasie I fazy i tak się stało w przypadku 17 pacjentów. W odniesieniu do nich osoby inne niż lekarz pozostawały zaślepienie.</p> <p>Po wejściu do tej fazy 6 pacjentów z grupy DB Botox + OL Botox (1 z powodu zgonu, 2 z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu i 3 z powodu utraty z obserwacji) i 2 z grupy DB PLC + OL Botox (1 z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu i 1 z powodu utraty z obserwacji) zostało wycofanych z badania.</p> <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <p>W czasie trwania badania pacjenci <u>mogli podlegać fizjoterapii i stosować doustne leki spazmolityczne</u>, przy czym częstość i ich zakres miały nie ulegać zmianie w czasie trwania badania. Ostatecznie, na wejściu do badania fizjoterapii podlegało 41% pacjentów (brak danych o ich liczebności w poszczególnych grupach) i 2 pacjentów z grupy Botoxu oraz 1 z</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 15-85 lat, - stabilny stan kliniczny, - udar co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją, - umiarkowane do ciężkiego wzmożone napięcie zginacza/prostownika podszewowego (≥ 2 w skali Ashworth/AS). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - utrwalone przykurcze lub głęboka atrofia w dotkniętej kończynie dolnej, - jednoczesna miejscowa lub uogólniona infekcja, - wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej, wstrzyknięcie fenolu lub leczenie chirurgiczne dotkniętej kończyny, - rozpoznanie choroby nerwowo-mięśniowej, - jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglykozydowych lub innych leków mogących zwiększać efekt toksyny botulinowej na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, - ciąża. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane, - redukcja wzmożonego napięcia po 12 tyg. wg skali AS² dla zginaczy podszewowych. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość skurczów zgłaszana przez pacjenta (0 – brak sk.=0, 1 – 1 do 2 sk./tydz.=1,5, 2 – 3 do 5 sk./tydz.=4, 3 – 6 do 10 sk./tydz.=8, 4 - >10 sk./tydz.=12) - ocena ciężkości hipertonii wykonana przez lekarza w 7-punktowej skali L kerta (od -3 – bardzo źle, poprzez 0 – bez zmian do +3 – znacznie lepiej), - ocena bólu w 100 mm skali VAS w wykonaniu pacjenta, - ocena jakości chodu w skali PRS K, - zakres aktywnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego. <p>Powyższe punkty końcowe oceniano w I i II fazie badania.</p> <p>Analiza: ITT w I fazie badania, mITT w II fazie badania – pacjenci, u których wykazano powrót do stanu wejściowego wg</p>

² Skala ta ma podobną numerację jak skala MAS z tą różnicą, że brak w niej punktu +1 i nieznacznie inaczej zdefiniowane są pozostałe punkty [Bohannon 1987]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	grupy PLC stosowało doustne spazmolityki.		skali AS
<p>Tao 2015</p> <p>[Tao 2015]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Jednośrodkowe, prowadzone w jednym kraju (Chiny), randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, w układzie równoległym, kontrolowane placebo badanie kliniczne.</p> <p>Badanie miało jedną fazę.</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup:</u> - grupa Botox: n= 11 - grupa PLC: n=12</p> <p>Wyniki podano dla wszystkich pacjentów. W grupie Botoxu pacjenci otrzymywali 200 U Botoxu podzielone na mięsień brzuchaty (głowa przysrodkowa – 50 U i głowa boczna – 50 U), mięsień płaszczkowaty – 50 U i mięsień piszczelowy tylny – 50 U. W grupie PLC pacjenci otrzymywali taką samą objętość roztworu placebo. Liczba wstrzyknień i miejsca wstrzyknień były takie same jak w grupie Botoxu.</p> <p><u>Dodatkowe interwencje:</u> Wszyscy pacjenci poddani byli kompleksowej rehabilitacji, na którą składały się fizjoterapia (45 minut dziennie w dni powszednie), terapia zajęciowa (30 minut dziennie w dni powszednie) oraz trening chodu (częstość/długość nieokreślona).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18–80 lat, - przebyty udar mózgu w przebiegu 6 tygodni przed włączeniem do badania, - lekka spastyczność mięśnia trójgłowego łydki zdefiniowana jako wynik 1–1+ w skali MAS lub klonus kostki, - wystarczające zdolności kognitywne i komun kacyjne zdefiniowane jako wyn k >25 w skali MMSE (<i>mini-mental state examination</i>), - niemożność zgięcia grzbietowego kostki (<i>dorsiflex</i>) oraz wynik <10 w skali LEMI (<i>Lower Extremity Motor Index</i>), - nieprzyjmowanie antybiotyków z grupy aminogl kozydów lub doustnych leków przeciwspastycznych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<p>- test Fugla-Meyera po 4 i 8 tygodniach, - ocena w skali MAS po 4 i 8 tygodniach, - elektromiografia powierzchniowa mięśnia brzuchatego po 4 i 8 tygodniach, - ocena w zmodyf kowanej skali Barthel po 4 i 8 tygodniach, - analiza chodu (długość kroku, częstotliwość kroczenia, prędkość) po 8 tygodniach, - sześciominutowy test chodu po 8 tygodniach.</p>
<p>Picelli 2014</p> <p>[Picelli 2014]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Jednośrodkowe, randomizowane, prowadzone w jednym kraju (Włochy), randomizowane, zaślepienie (informacja tylko o lekarzu), dwuramienne, w układzie równoległym, kontrolowane badanie kliniczne.</p> <p>Hipoteza: bd</p> <p>Badanie prowadzone było pomiędzy listopadem 2011 a czerwcem 2012.</p> <p>Badanie miało 1 fazę.</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup:</u> - grupa US (terapeutyczne utradźwięki): n=10 - grupa TENS (przezskórna stymulacja nerwów): n=10 - grupa Botoxu: n=10</p> <p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Łączna dawka Botoxu wynosiła 200 U podawanych w głowę przysrodkową mięśnia brzuchatego łydki – 100 U i w głowę boczną mięśnia brzuchatego łydki – 100 U</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18 lat, - spastyczna stopa końska jako konsekwencja niedokrwiennego lub krwotocznego udaru, - spastyczność mięśnia łydki ocenione na 1+ w MAS, - czas od wystąpienia udaru min. 6 miesięcy, - czas od ostatniego leczenia z użyciem Botoxu min. 5 miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - trwałe przykurcz lub deformacja kości w dotkniętej kostce, - wcześniejsze leczenie spastyczności dotkniętej nogi procedurami neurologicznymi lub chirurgicznymi, - użycie doustnych leków antyastycznych, - obecność rozruszn ka serca lub mechanicznych zastawek serca, - obecność metalowych implantów w chorej nodze, - anomalie czuciowe, - zaburzenia krążenia obwodowego, - inne neurologiczne lub ortopedyczne zaburzenia dotyczące kończyny dolną.</p>	<p>Zakres ruchu zgjęcia grzbietowego w kostce oraz wartość w MAS w 15, 30 i 90 dni</p>
<p>Ward 2014 – analiza w</p>	<p>Wieloośrodkowe, prowadzone w czterech krajach (Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania i Kanada), randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, w układzie równoległym,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18–85 lat</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - liczba pacjentów</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>podgrupach – subpopulacja osób ze spastycznością w obrębie stawu skokowego</p> <p>[Borg 2011, Ward 2014]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Allergan Ltd.</p>	<p>kontrolowane placebo badanie kliniczne.</p> <p>Badanie miało dwie fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I podwójnie zaślepioną, w czasie której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Botoxu względem PLC w układzie równoległym po jednorazowym podaniu leczenia, okres obserwacji: 22–34 tygodnie, - II odślepioną, podczas której wszyscy pacjenci mogli otrzymać Botox w odstępach ≥ 12-tygodniowych, okres obserwacji: 18–30 tygodni. <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku I fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa Botox: n= 139, wyniki podano dla wszystkich pacjentów, Pacjenci otrzymali jedną dawkę produktu Botox (stężenie 50 U/ml) lub dwie dawki (druga po 12 tygodniach). Podanie drugiej dawki uzależnione było od decyzji lekarza prowadzącego. Maksymalną dawką jednorazową było 800 U. U poszczególnych pacjentów dawka była ustalana przez lekarza prowadzącego. Dokładna dawka, liczba miejsc wstrzyknięcia były indywidualnie dobrane do każdego pacjenta w zależności od rozmiaru, liczby i lokalizacji dotkniętych mięśni, nasilenia spastyczności oraz miejscowemu osłabieniu mięśni. Mediana (zakres) pierwszej dawki wyniosła 300 U (100–740), a drugiej – 300 U (100–570). - grupa PLC: n=135, wyniki podano dla 134 pacjentów (jeden z pacjentów nie otrzymał interwencji). <p>Pacjenci otrzymywali jedną dawkę lub dwie dawki PLC (druga po 12 tygodniach). Podanie drugiej dawki uzależnione było od decyzji lekarza prowadzącego. Dokładna dawka, liczba miejsc wstrzyknięcia były indywidualnie dobrane do każdego pacjenta w zależności od rozmiaru, liczby i lokalizacji dotkniętych mięśni, nasilenia spastyczności oraz miejscowemu osłabieniu mięśni.</p> <p>Mediana (zakres) pierwszej dawki wyniosła 282,5 U (100–400), a drugiej – 275 U (150–400).</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku II fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa DB Botox + OL Botox: n= 113, wyniki podano dla 139 pacjentów zrandomizowanych; mediana (zakres) dawek podanych podczas II fazy badania wyniosła 360 U (100–1300). - grupa DB PLC + OL Botox: n=112, wyn ki podano dla 134 pacjentów, którzy otrzymali interwencję w I fazie; mediana (zakres) dawek podanych podczas II fazy badania wyniosła 470 U (100–860). <p>Pacjenci otrzymywali Botox w odstępach ≥ 12-tygodniowych.</p> <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <p>Pacjenci w obu grupach oprócz interwencji badanej/placebo otrzymywali <u>opiekę standardową</u>. W ramach opieki standardowej stosowano rutynowo dostępną opiekę w indywidualnych ośrodkach badawczych, uzgodnioną między lekarzem a pacjentem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przebyty udar mózgu (krwotok śródmózgowy / zawał mózgu lub krwotok podpajęczynówkowy) w przebiegu ≥ 3 miesięcy przed <i>screeningiem</i>, - wskazanie do stosowania toksyny botulinowej typu A (w opinii badaczy), - możliwość poprawy funkcjonalnej w wyniku leczenia toksyną botulinową typu A (w opinii badaczy), zdefiniowana jako: zachowanie działania antagonistycznego oraz wynik ≥ 1 w skali REPAS u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej lub dowody na zachowanie funkcji chodzenia / stania oraz wyn k ≥ 1 w skali REPAS, - osoby nie będące w wieku rozrodczym lub stosujące skuteczną metodę antykoncepcji, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - utrwalony przykurcz na wskutek spastyczności, - spastyczność o innej etiologii niż podarowa, - wcześniejsze leczenie toksyną botulinową typu A lub fenolem w kończynie, która ma być poddana leczeniu w ramach badania, - konieczność przyjmowania baklofenu dokanałowo lub blokady nerwów z użyciem fenolu w trakcie trwania badania lub konieczność stosowania ogólnoustrojowych antybiotyków z grupy aminoglikozydów lub spektynomycyny w okresie od 3 dni przed iniekcją do 6 tygodni po ostatniej iniekcji, - choroby przewlekłe mogące wpływać na możliwość osiągnięcia korzyści z leczenia lub możliwość ukończenia badania, - < 20 w skali MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>) lub > 40 w skali AES (<i>Apathy Evaluation Scale</i>), - nadwrażliwość na toksynę botulinową typu A lub inny ze składników badanego preparatu, - infekcja w miejscu wstrzyknięcia. 	<p>osiągających podstawowe aktywne funkcjonalne cele po 24 tygodniach (lub 10 tygodni po opcjonalnej drugiej dawce produktu Botox).</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów osiagających podstawowe aktywne / pasywne funkcjonalne cele po 12 i 52 tygodniach, - wyn k w skali REPAS-26, - bezpieczeństwo.

* - DB – ang. Double Blind – podwójnie zaślepienie, OL – ang. Open-Label – odślepienie

Populacja badania Kaji 2010 miała równo rozłożone cechy demograficzne w odniesieniu do wieku i wagi, ale nie płci – do grupy Botoxu włączono mniej kobiet niż do grupy PLC (8 i 16, odpowiednio). W odniesieniu do cech klinicznych, dość równo między grupami rozłożone były następujące parametry – MAS, ocena chodu z zastosowaniem Physician's Rating Scale oraz CGI w ocenie lekarza oraz fizjoterapeuty, natomiast nierówno: średni czas od udaru (grupa Botoxu: 80,8 miesiąca +/- 72,8, grupa PLC: 72,0 miesiąca +/- 60,3), szybkość chodu (grupa Botoxu: 60,96 s +/- 49,69, grupa PLC: 52,83 s +/- 51,57) oraz CGI w ocenie

pacjenta (grupa Botoxu: $-1,28 \pm 1,89$, grupa PLC: $-0,92 \pm 2,05$). Nie podano informacji o poziomie istotności statystycznej między powyższymi cechami populacji. [Kaji 2010, Clinicaltrilas.gov_Kaji 2010]

Populacja badania Dunne 2012, Tao 2015 oraz Picelli 2014 miała dobrze zbalansowane cechy demograficzne i kliniczne pomiędzy ramionami. [Dunne 2012, Tao 2015, Picelli 2015] W odniesieniu do badania Ward 2014, brak było informacji o rozkładzie cech między grupami badania w analizowanej subpopulacji. [Ward 2014]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia badań według wnioskodawcy:

- „niewielka liczebność badanych populacji (jedynym badaniem do którego zakwalifikowano większą liczbę pacjentów było badanie Kaji 2010 – 120 pacjentów, do badania Dunne 2012 zakwalifikowano 54 pacjentów, Picelli 2014 – 30, Tao 2015 – 23);
- niewielka ilość badań, w których raportowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii (wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono tylko w dwóch badaniach: Kaji 2010 i Dunne 2012);
- brak danych pozwalających na ocenę skuteczności kolejnych dawek toksyny botulinowej (zgodnie ze schematem dawkowania opisanych w programie lekowym).”

Dodatkowe ograniczenia badań według analityków Agencji:

- badania Kaji 2010, Dunne 2012, Picelli 2014 oraz Tao 2015 prowadzone były tylko w jednym kraju (Japonii, Australii, Włoszech i Chinach, odpowiednio). Dodatkowo, badania Picelli 2014 oraz Tao 2015 – tylko w jednym ośrodku.
- wyniki badania Dunne 2012 opublikowane zostały w 2012 roku, czyli zastanawiająco późno w kontekście ram czasowych, w których badanie to było prowadzone – między 1996 a majem 2000 roku. Uwagę zwraca przy tym fakt niewystarczającej aktualności jego wyników w aspekcie obecnej praktyki klinicznej w zakresie poudarowego leczenia pacjentów ze spastycznością.
- część wyników badania Dunne 2012 jest niejednoznaczna w odniesieniu do poziomu istotności statystycznej (szczegóły – patrz rozdział 4.2.1.1.).
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Ward 2014 dostępne tylko dla całej analizowanej populacji, bez podziału na populacje analizowane w podgrupach.
- w żadnym z badań nie była oceniana jakość życia – istotny parametr kliniczny leczenia pacjentów po udarze.

Heterogeniczność badań według wnioskodawcy:

- „duża heterogeniczność badań związaną m.in. z:
 - różnorodnością stosowanych dawek preparatu Botox® oraz różnymi miejscami podania leku (dawki toksyny botulinowej wahały się od 200 do 400 jednostek);
 - różnicami w charakterystyce wejściowej populacji (m.in.. różnice w czasie od wystąpienia udaru oraz różnicami stopnia spastyczności);
 - różnicami czasu trwania badania oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników (jedno badanie trwało 8 tygodni, pozostałe trwały po 12 tygodni; w badaniu Dunne 2012 wyniki oceniane były tylko w 0 i 12. Tygodniu badania, co uniemożliwiło ocenę skuteczności leczenia oraz dynamiki zmian w czasie między początkiem a końcem badania);
 - krótki horyzont badania Tao 2015 (wyniki podane tylko do 8 tygodnia), również można zaliczyć do ograniczeń niniejszej analizy. Badanie Tao 2015 przedstawiało w większości wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox®, natomiast pozostałe badania, wykazały, że niniejsza istotność statystyczna nie utrzymuje się w kolejnych tygodniach (w 12. Tygodniu zanikają różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną);
 - odmiennym raportowaniem wyników uniemożliwiającym wykonanie metaanaliz;”

Dostępne badania w kontekście proponowanego programu lekowego według wnioskodawcy:

- różnice w kryteriach włączenia pacjentów do analizowanych badań i kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Powyższe ograniczenie jest związane przede wszystkim z niewielką liczbą badań oceniających stosowanie preparatu Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej (przy rygorystycznym przestrzeganiu kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym, do niniejszej analizy zakwalifikowałoby się niewiele badań);
- do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci ze spastycznością w stopniu umiarkowanym lub wyższym (MAS ≥ 2), natomiast do badania Tao 2014 włączano pacjentów ze spastycznością mięśni w skali MAS: 1-1+, do badania Picelli 2014 kwalifikowano pacjentów z wynikiem co najmniej 1+ w MAS;
- do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci z udarem mózgu, który wystąpił w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, natomiast w badaniu Tao 2014 czas od wystąpienia udaru wynosił około 23-24 dni;

Dostępne badania w kontekście proponowanego programu lekowego według analityków Agencji:

- jako jedno z badań przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym pojawia się test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC), miara ta nie była jednak oceniana w żadnym z włączonych badań.
- w proponowanym programie lekowym, u pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne – acenokumarol lub warfarynę – wykonuje się na etapie kwalifikacji badania INR, których dopuszczalna wartość w dniu podania wynosi co najwyżej 2,5. W żadnym z włączonych badań wartość INR nie była oceniana.
- jednym z kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego jest możliwość przyjęcia pozycji stojącej, które nie była kryterium włączenia we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach.
- kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego jest wystąpienie udaru mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, podczas gdy kryterium włączenia do 3 badań określało ten czas na 6 miesięcy, a jedno na 6 tygodni.
- do proponowanego programu lekowego włączani mają być pacjenci z wynikiem w MAS na poziomie co najmniej 2, a do badania Kaji 2010 włączani byli pacjenci z wynikiem w tej skali powyżej 3.

Komentarz analityków Agencji do wypowiedzi wnioskodawcy:

- w odniesieniu do postulowanego przez wnioskodawcę „braku danych pozwalających na ocenę skuteczności kolejnych dawek toksyny botulinowej (zgodnie ze schematem dawkowania opisanych w programie lekowym)” zauważyć należy, że takie dane są dostępne – z badania Kaji 2010 oraz Dunne 2012, jakkolwiek wnioskodawca nie przedstawił ich w swojej analizie. Dla badania Kaji 2010 przedmiotowe wyniki były dostępne na stronie www.clinicaltrials.gov na czas opracowywania przez wnioskodawcę AK (data ostatnie aktualizacji tej strony to wrzesień 2010 roku), natomiast dla badania Dunne 2012 – w publikacji źródłowej, z której korzystał. Jakkolwiek, zauważyć należy, że dane te nie pozwalały na pełną ocenę skuteczności leczenia ze względu na m.in. brak równoczesnej grupy kontrolnej stosującej tylko placebo.
- w odniesieniu do ograniczeń dotyczących badań Dunne 2012, Picelli 2014 oraz Tao 215, a szczególnie badań Picelli 2014 i Tao 2015, należy zauważyć, że są one niewielkie populacyjnie i tylko w ograniczonym zakresie przedstawiają wyniki adekwatne w kontekście proponowanego programu lekowego (w związku z czym zostały określone przez analityków Agencji jako dodatkowe), wobec czego ich ograniczenia nie zaważają istotnie na wynikach analizy klinicznej w rozpatrywanym problemie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca odstąpił od kumulacji wyników dostępnych badań (poza jedną metaanalizą w zakresie jednego ze zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa) argumentując to ich znaczną heterogenicznością. Z podejściem takim zgadzają się analitycy Agencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono najistotniejsze informacje z badań Kaji 2010, Dunne 2012, Picelli 2014, Tao 2015 oraz Ward 2014, przy czym korzystano nie tylko z publikacji źródłowych na ich temat, ale także z Charakterystyki Produktu Leczniczego Botox czy jej odpowiednika na terenie USA – FDA Labelling oraz danych dostępnych na stronie www.clinicaltrials.gov. Z tych dwóch ostatnich nie korzystał wnioskodawca, wobec czego dane dostępne tylko w nich zostały opracowane i poddane analizie samodzielnie przez analityków Agencji. Wyniki istotne statystycznie w tabelach przedstawiono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Według zapisów proponowanego programu lekowego spastyczność w populacji docelowej oceniona ma być m.in. z zastosowaniem skali MAS – zakwalifikowani pacjenci mają wykazać min. 2 punkty w tej skali, a warunkiem podawania kolejnych dawek leku na wizytach monitorujących uznaje się poprawę w tej skali o min. 1 punkt. Wśród innych parametrów stosowane mają być skale CGI – IS oraz MRC (ang. Medical Research Council), a także ocena opisowa chodu i stania.

W związku z powyższym, na ocenie spastyczności w zidentyfikowanych badaniach z zastosowaniem w/w parametrów, a przede wszystkim w skali MAS dla kostki, skupili się analitycy Agencji prezentując poniżej ich wyniki. W odniesieniu do skali CGI – IS, w dostępnych badaniach raportowano wyniki dla skali CGI ogólnie,

natomiast nie raportowano w ogóle wyników w skali MRC. Z kolei ocena chodu następowała na podstawie głównie skali PRS oraz oceny szybkości chodu. Stanie nie było oceniane w odnalezionych badaniach.

Badanie główne – Kaji 2010

I faza badania – podwójnie zaślepią

Jak wskazano powyżej, w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym było pole pod krzywą (AUC) zmian względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 12 tygodnia. W badaniu wykazano, że różnica pomiędzy powyższymi wartościami średnimi AUC między grupą badaną (-8,513, SD: 6,6904) i kontrolną (-5,085, SD: 6,6496) wyniosła -3,428 (95% CI: -5,841; -1,016) i była istotna statystycznie ($p=0,006$).

Wyniki odnośnie drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności – zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS, CGI, PRS B i szybkości chodu – przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności badania Kaji 2010 w jego I fazie – zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki, CGI, PRS B i szybkości chodu

Tydzień	Grupa Botox, N=58		Grupa PLC, N=62		p
	n	Średnia ± SD	n	Średnia ± SD	
Spastyczność w skali MAS dla kostki					
<i>wejściowo</i>	58	3,28 ± 0,45	62	3,24 ± 0,43	-
1	58	-0,61 ± 0,68	62	-0,52 ± 0,77	0,222
4	56	-0,88 ± 0,69	62	-0,43 ± 0,72	<0,001
6	bd	-0,91 ± 0,73	bd	-0,47 ± 0,71	<0,001
8	54	-0,82 ± 0,66	61	-0,43 ± 0,68	<0,001
12	54	-0,56 ± 0,69	61	-0,40 ± 0,58	0,240
Odsetek osób reagujących, tj. z poprawą o min. 1 stopień w skali MAS					
1	52,6%		38,7%		0,128
4	67,9%		30,6%		<0,001
6	68,4%		36,1%		<0,001
8	66,7%		32,8%		<0,001
12	44,4%		34,4%		0,272
Ocena ogólnego funkcjonowania w skali CGI					
wg pacjenta					
<i>wejściowo</i>	58	-1,28 ± 1,89	62	-0,92 ± 2,05	-
1	bd	0,49 ± 1,48	bd	0,34 ± 1,47	bd
4	56	0,75 ± 1,58	61	0,44 ± 1,76	0,120
6	bd	0,82 ± 1,85	bd	0,72 ± 1,98	>0,05*
8	54	1,00 ± 2,03	61	0,70 ± 1,98	0,281
12	53	0,49 ± 1,53	61	0,49 ± 2,18	0,409
wg fizjoterapeuty					
<i>wejściowo</i>	58	-1,26 ± 2,00	62	-1,23 ± 2,04	-
1	bd	0,63 ± 1,19	bd	0,48 ± 1,00	bd
4	54	0,64 ± 1,27	61	1,07 ± 1,38	0,119
6	bd	0,82 ± 1,55	bd	1,03 ± 1,91	>0,05*
8	53	1,04 ± 1,78	61	1,00 ± 1,64	0,589
12	53	1,02 ± 1,34	61	0,97 ± 1,51	0,600
wg lekarza					
<i>wejściowo</i>	58	-1,33 ± 1,69	62	-1,26 ± 1,78	-

Tydzień	Grupa Botox, N=58		Grupa PLC, N=62		p
	n	Średnia ± SD	n	Średnia ± SD	
1	bd	0,82 ± 1,28	bd	0,45 ± 1,08	bd
4	56	1,09 ± 1,25	61	0,64 ± 1,07	0,048
6	bd	1,21 ± 1,56	bd	0,66 ± 1,18	<0,05*
8	54	1,13 ± 1,32	61	0,59 ± 1,23	0,016
12	53	0,81 ± 1,30	61	0,52 ± 1,27	0,166
Ocena chodu w skali PRS B					
wejściowo	58	3,10 ± 2,35	62	3,23 ± 2,02	-
1	bd	0,40 ± 1,18	bd	0,66 ± 1,40	bd
4	54	0,54 ± 1,22	60	0,63 ± 1,45	0,688
6	bd	0,46 ± 1,19	bd	0,72 ± 1,47	>0,05
8	54	0,61 ± 1,19	59	0,78 ± 1,81	0,825
12	53	0,55 ± 1,26	60	0,58 ± 1,57	0,775
Szybkość chodu (s)					
wejściowo	58	60,96 ± 49,69	62	52,83 ± 51,57	-
1	bd	2,14 ± 34,83	bd	-5,02 ± 11,44	bd
4	54	-6,10 ± 22,86	61	-7,37 ± 20,78	0,209
6	bd	-7,80 ± 20,57	bd	-8,48 ± 18,08	>0,05
8	54	-3,14 ± 35,78	60	-8,19 ± 18,63	0,367
12	53	-10,14 ± 26,93	61	-8,53 ± 24,71	0,585

* w publikacji Kaji 2010 nie podano dokładnej wartości p w przypadku 6 tygodnia, zaznaczono natomiast, że dla oceny pacjenta i fizjoterapeuty była powyżej 0,05, a dla oceny lekarza mieściła się w przedziale 0,016 – 0,048.

W I fazie badania Kaji 2010 w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w odniesieniu do oceny spastyczności w skali MAS dla kostki w grupie Botoxu wykazano istotnie statystycznie większy niż w grupie PLC spadek względem wartości wejściowych w tygodniu 4, 6 i 8. W pierwszym i ostatnim punkcie pomiarowym, tj. w 1 i 12 tygodniu, nie wykazano podobnej przewagi. Analogicznie, w 4, 6 i 8 tygodniu, ale nie w 1 i 12, wykazano istotną statystycznie przewagę grupy Botoxu nad grupą PLC w odniesieniu do odsetka osób reagujących, czyli takich, u których stwierdzono poprawę w skali MAS dla kostki o min. 1 stopień. Z dostępnych danych wynika, że największe różnice między grupą Botoxu a grupą PLC w ocenie spastyczności w skali MAS dla kostki miały miejsce w 4 tygodniu badania.

W odniesieniu do oceny w skali CGI, PRS B oraz szybkości chodu dostępne dane nie podają wartości p dla różnic między grupami dla 1 tygodnia, ze względu na brak danych surowych nie ma również możliwości ich wyliczenia. Dane te wskazują natomiast, że ocena w skali CGI tylko w pomiarze wykonanym przez lekarza wykazała przewagę grupy Botoxu nad grupą PLC na poziomie istotności statystycznej i miało to miejsce w 4, 6 i 8, ale nie w 12 tygodniu badania. Analogicznie pomiary w wykonaniu samego pacjenta, a także jego fizjoterapeuty, nie wykazały różnic istotnych statystycznie między grupami w żadnym z ocenianych punktów czasowych. Dodatkowo, w ocenie chodu z zastosowaniem skali PRS B oraz w ocenie szybkości tego chodu nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami badania w jakimkolwiek czasie pomiarów. [Kaji 2010, ChPL Botox, Clinicaltrilas.gov_Kaji 2010]

II faza badania – odślepiona

Wyniki odnośnie drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności – zmiana względem wartości wejściowych obserwowanych na początku I fazy badania w skali MAS dla kostki, CGI, PRS B i szybkości chodu – przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności badania Kaji 2010 w jego II fazie – zmiana względem wartości wejściowych obserwowanych na początku I fazy badania w skali MAS dla kostki, CGI, PRS B i szybkości chodu

Tydzień	Grupa DB Botox + OL Botox, N= 50						Grupa DB PLC + OL Botox, N=57					
	Średnia ± SD						Średnia ± SD					
	MAS	CGI	CGI	CGI	PRS	Szybkość	MAS	CGI	CGI	CGI	PRS	Szybkość

Tydzień	Grupa DB Botox + OL Botox, N= 50						Grupa DB PLC + OL Botox, N=57					
	Średnia ± SD						Średnia ± SD					
		pacjent	fizjot.	lekarz	B	chodu		pacjent	fizjot.	lekarz	B	chodu
4 po I podaniu leku w OL	-1,37 ±0,66	0,92 ±1,89	1,14 ±1,71	1,43 ±1,44	1,10 ±1,43	-11,21 ±25,67	-1,27 ± 0,65	1,00 ±2,15	1,54 ±1,88	1,43 ±1,46	1,35 ±1,60	-12,09 ±27,15
8 po I podaniu leku w OL	-1,29 ±0,68	0,98 ±2,08	1,40 ±1,81	1,40 ±1,39	1,17 ±1,49	-11,14 ±27,45	-1,33 ± 0,59	1,04 ±2,22	1,54 ±1,77	1,54 ±1,51	1,46 ±1,67	-8,05 ±22,74
12 po I podaniu leku w OL	-1,03 ±0,65	0,66 ±1,54	1,28 ±1,92	1,11 ±1,39	0,91 ±1,50	-10,50 ±27,73	-1,04 ± 0,65	1,19 ±2,35	1,46 ±1,70	1,21 ±1,59	1,15 ±1,64	-9,29 ±21,85
4 po II podaniu leku w OL	-1,55 ±0,71	1,26 ±2,21	1,49 ±1,88	1,93 ±1,64	1,30 ±1,39	-13,49 ±29,67	-1,51 ± 0,64	1,75 ±1,97	2,00 ±1,80	2,02 ±1,55	1,48 ±1,72	-13,05 ±31,24
8 po II podaniu leku w OL	-1,36 ±0,68	1,37 ±2,23	1,42 ±1,88	1,70 ±1,67	1,33 ±1,57	-8,05 ±45,06	-1,43 ± 0,55	1,67 ±2,12	1,76 ±1,89	1,89 ±1,68	1,47 ±1,70	-7,65 ±22,72
12 po II podaniu leku w OL	-1,19 ±0,73	1,19 ±2,22	1,57 ±1,97	1,55 ±1,61	1,40 ±1,45	-16,31 ±32,61	-1,21 ± 0,75	1,57 ±2,03	1,83 ±1,99	1,52 ±1,68	1,29 ±1,84	-13,40 ±29,51
4 po III podaniu leku w OL	-1,48 ±0,75	1,62 ±2,31	1,38 ±1,84	2,07 ±1,39	1,28 ±1,46	-20,09 ±42,45	-1,43 ± 0,76	1,66 ±1,40	1,62 ±2,15	1,59 ±1,48	1,04 ±1,55	-13,42 ±33,21
8 po III podaniu leku w OL	-1,41 ±0,69	1,56 ±2,53	1,30 ±1,92	2,04 ±1,22	1,33 ±1,49	-15,91 ±43,59	-1,43 ± 0,56	1,86 ±1,72	1,86 ±2,15	1,82 ±1,39	1,15 ±1,43	-12,10 ±28,24
12 po III podaniu leku w OL	-1,44 ±0,75	1,33 ±2,56	1,59 ±2,44	2,00 ±1,18	1,22 ±1,12	-16,37 ±51,48	-1,34 ± 0,58	1,86 ±2,01	1,50 ±2,22	1,68 ±1,42	0,96 ±1,34	-13,84 ±29,24

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że po ponownych podaniach Botoxu jego działanie wyrażone w/w parametrami utrzymuje się. Ponadto, wyniki uzyskane w pierwotnej grupie PLC (w powyższej tabeli grupa DB PLC + OL Botox) potwierdzają wyniki uzyskane w pierwotnej grupie Botoxu (w powyższej tabeli grupa DB BOTOX + OL Botox). Jakkolwiek, brak zaślepienia i równoczesowej grupy stosującej ciągle tylko PLC uniemożliwia przeprowadzenie jednoznacznej analizy. [Clinicaltrials.gov_Kaji 2010]

Ponadto Agencja dokonała przeliczeń porównujących wymienione w tabeli powyżej parametry w danym czasie po podaniu Botoxu n-ty raz do takiego samego czasu po podaniu n-ty+1 raz (np. 4 tyg. po I podaniu vs 4 tyg. po II podaniu). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między podaniami.

Badania dodatkowe

Dunne 2012

I faza badania – podwójnie zaślepiena

Wyniki przedstawia tabela poniżej. Analizując je należy mieć na uwadze częściowo odmienne niż podaje publikacja źródłowa kalkulacje wartości p uzyskane przez analityków Agencji w rezultacie przeprowadzenia przez nich własnych szacowań OR, RR i RD.

Tabela 14. Wyniki badania Dunne 2012 w jego I fazie

Punkt końcowy	Grupa Botoxu, N=54	Grupa PLC, N=29*	p wg Dunne 2012**	Przeliczenia analityków Agencji					
				OR (95% CI)	p dla OR	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95% CI)	p dla RD
<i>AS dla zginaczy podeszwowych na wejściu</i>	St. 2=22 St. 3=31	St. 2=11 St. 3=17	-	-	-	-	-	-	-
Poprawa o min. 1 st. w AS dla zginaczy podeszwowych w 12 tyg.	16	5	0,22	2,02 (0,66; 6,24)	0,221	1,72 (0,7; 4,21)	0,237	0,12 (-0,06; 0,31)	0,186
<i>Skurcze nogi na wejściu</i>	26	19	-	-	-	-	-	-	-

Punkt końcowy	Grupa Botoxu, N=54	Grupa PLC, N=29*	p wg Dunne 2012**	Przeliczenia analityków Agencji					
				OR (95% CI)	p dla OR	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95% CI)	p dla RD
<i>(średnia częstość 4,7±5,7/tydzień)</i>									
Zmniejszenie częstości skurczy nogi w 12 tyg.	22/26	4/19	0,01	20,63 (4,45; 95,58)	<0,001	4,02 (1,66; 9,75)	0,002	0,64 (0,41; 0,87)	<0,001
Poprawa o min. 1 st. w hipertonii wg oceny lekarza w 12 tyg.	29	8	0,04	3,05 (1,15; 8,07)	0,025	1,95 (1,03; 3,69)	0,041	0,26 (0,05; 0,47)	0,015
<i>Ból w kończynie na wejściu (średni VAS 11±21 mm)</i>	14	8	-	-	-	-	-	-	-
Poprawa w odczuwaniu bólu o min. 20% w 12 tyg.	8/14	1/8	0,02	9,33 (0,89; 97,62)	0,062	4,57 (0,69; 30,22)	0,115	0,45 (0,1; 0,79)	0,011
Zwiększenie aktywnego zgięcia grzbietowego kostki o min. 5 st. w 12 tyg.	8	1	0,03	4,87 (0,58; 41,03)	0,145	4,3 (0,56; 32,69)	0,159	0,11 (0; 0,23)	0,054
Jakość chodu wg PRS K lepsza niż na wejściu	17	6	0,02	1,76 (0,61; 5,12)	0,298	1,52 (0,67; 3,43)	0,312	0,11 (-0,08; 0,3)	0,272

* - wg wykresu rozkładu pacjentów między grupami badania, w grupie PLC było 28 osób, z nieznanymi powodami wyniki przedstawione są dla 29 osób ** - na podstawie testu sign i Fishera wg publikacja Dunne 2012

W badaniu nie uzyskano różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie odsetka osób z poprawą o min. 1 stopień w skali AS dla zginaczy podszwowych w 12 tygodniu, natomiast, jak podano w publikacji źródłowej, gdy przeanalizowano subpopulację pacjentów z AS \geq 3 na wejściu do badania, odpowiadających na leczenie w powyższym zakresie było 14/31 (45,2%) pacjentów w grupie Botoxu vs 1/17 (5,9%) pacjentów w grupie PLC i wynik był istotny statystycznie (p=0,01).

Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy Botoxu uzyskano w zakresie odsetka osób, u których doszło do zmniejszenia częstości skurczy w 12 tygodniu oraz w zakresie odsetka osób z poprawą o min. 1 stopień w hipertonii wg oceny lekarza w 12 tygodniu (wg danych z publikacji oraz przeliczeń analityków Agencji). Niejasne są efekty w odniesieniu do pozostałych ocenianych w badaniu punktów końcowych (dane z publikacji nie są zbieżne z przeliczeniami analityków Agencji).

II faza badania – odślepiona

Pacjenci z grupy DB Botox + OL Botox mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o min. 1 stopień w AS dla zginaczy podszwowych po 12 tygodniach od ponownego podania leku w porównaniu do pacjentów z grupy DB PLC + OL Botox (45% vs 27%, p=0,005). W grupie DB Botox + OL Botox było też istotnie statystycznie więcej pacjentów, którzy wykazali poprawę w jakości chodu w porównaniu do grupy DB PLC + OL Botox (p=0,002). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami w odniesieniu do redukcji w częstości skurczów, poprawy w odczuwaniu bólu czy zwiększenia aktywnego zgięcia grzbietowego kostki o min. 5 stopni. [Dunne 2012]

Tao 2015

Wyniki dotyczące pomiarów w skali Barthel, teście Fugla-Meyera oraz spastyczności oceniany za pomocą sEMG mięśnia brzuchatego łydki (μ V) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Wyniki dotyczące pomiarów w skali Barthel, teście Fugla-Meyera oraz spastyczności oceniany za pomocą sEMG mięśnia brzuchatego łydki (μ V) – badanie Tao 2015

Tydzień	Średnia (SD)		MD (95% CI)	p
	Botox (n=11)	Placebo (n=12)		
Skala Barthel (0–100)				
0	38,8 (7,7)	37,5 (5,9)	1,3 (-4,28; 6,88)	0,648
4	44,1 (9,8)	40,9 (11,5)	3,2 (-5,57; 11,97)	0,475
8	65,5 (9,5)	50,1 (11,8)	15,4 (6,59; 24,21)	<0,001
test Fugla-Meyera (0–34)				

Tydzień	Średnia (SD)		MD (95% CI)	p
0	22,5 (5,1)	21,1 (4,1)	1,4 (-2,37; 5,17)	0,466
4	25,1 (7,5)	24,4 (5,4)	0,7 (-4,61; 6,01)	0,796
8	29 (3,3)	27,8 (5,5)	1,2 (-2,55; 4,95)*	0,531*
Poziom spastyczności oceniany za pomocą sEMG mięśnia brzuchatego łydki (μ V)				
0	21,8 (6,9)	19,9 (7,1)	1,9 (-3,83; 7,63)	0,516
4	15,8 (7,8)	26,8 (9,1)	-11 (-17,96; -4,04)	0,002
8	14,1 (7,7)	29,9 (8,4)	-15,8 (-22,41; -9,19)	<0,001

* Autorzy publikacji podali, że w zakresie testu Fugla-Meyera wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Botox nad placebo ($p < 0,05$).

Po ośmiu tygodniach wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do wyniku w skali Barthel. Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów publikacji Tao 2015, po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do wyniku w teście Fugla-Meyera, jakkolwiek obliczenia analityków Agencji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami. Zarówno po czterech, jak i ośmiu tygodniach wykazano istotną statystycznie redukcję poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki ocenianej za pomocą elektromiografii u pacjentów otrzymujących Botox w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Wyniki dotyczące pomiarów w skali MAS po 8 tygodniach przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki dotyczące pomiarów w skali MAS po 8 tygodniach – badanie Tao 2015

Wynik w skali MAS	Botox (n=11)	Placebo (n=12)	p
0	0/11 (0)	0/12 (0)	<0,05
1	7/11 (64)	0/12 (0)	
1+	3/11 (27)	3/12 (25)	
2	1/11 (9)	5/12 (42)	
3	0/11 (0)	4/12 (33)	
4	0/11 (0)	0/12 (0)	

Po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do redukcji wyniku w skali MAS.

Wyniki dotyczące oceny chodu po 8 tygodniach przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Chód po 8 tygodniach – badanie Tao 2015

Punkt końcowy	Średnia (SD)		MD (95% CI)	p
	Botox (n=11)	Placebo (n=12)		
Długość kroku (cm)	103,8 (9,8)	69,9 (7,7)	33,9 (26,73; 41,07)	<0,001
Częstotliwość kroczenia (kroki/min)	82,6 (8,1)	77,2 (5,5)	5,4 (-0,21; 11,01)*	0,059*
Prędkość (cm/s)	112,5 (11,5)	89,3 (17,1)	23,2 (11,17; 35,23)	<0,001
Odległość przebyta w czasie 6 minut (m)	398,9 (22,7)	322,7 (37,6)	76,2 (50,51; 101,89)	<0,001

* Autorzy publikacji podali, że w zakresie wszystkich parametrów oceny chodu (w tym częstotliwości kroczenia) wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Botox nad placebo ($p < 0,05$).

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów publikacji Tao 2015, po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do wszystkich parametrów oceny chodu. Obliczenia analityków Agencji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami w punkcie końcowym częstotliwość kroczenia. [Tao 2015]

Picelli 2014

Wykazano istotnie statystyczną przewagę Botoxu nad US oraz TENS dla porównań 2-0, 4-0 oraz 12-0 tydzień w kontekście wartości zgięcia grzbietowego w kostce oraz dla porównań 4-0 oraz 12-0 tydzień w kontekście stopnia spastyczności w MAS.

Ward 2014

Wykonano osobną analizę dla pacjentów, którzy otrzymali iniekcje w 3 mięśnie: mięsień brzuchaty, mięsień płaszczkowy i mięsień piszczelowy w trakcie zaślepionej fazy badania. Wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Botox nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (liczba pacjentów

osiągających podstawowe aktywne funkcjonalne cele po 24 tygodniach (lub 10 tygodni po opcjonalnej drugiej dawce produktu Botox) ($p=0,03$). Wykazano także istotną statystycznie przewagę produktu Botox nad placebo w zakresie liczby pacjentów osiagających drugorzędowe (aktywne lub pasywne) funkcjonalne cele (62,9% vs 36,4%, $p=0,029$), a także osiagających drugorzędowe funkcjonalne cele (ocena lekarza) ($p=0,003$). W odniesieniu do zmiany w skali AS dla kostki (część oceny w skali REPAS) 10 tygodni po iniekcji wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Botox nad placebo (-0,8 vs 0,0, $p=0,003$). [Ward 2014]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie główne – Kaji 2010

I faza badania – podwójnie zaślepią

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Kaji 2010 w jego I fazie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Kaji 2010 – I faza

AE	Grupa Botox, N=58	Grupa PLC, N=62
AE	26 (45%)	27 (44%)
SAE	5 (9%)	1 (2%)
AE związane z leczeniem w ocenie lekarza		
Ogółem	7 (12%)	7 (11%)
Mialgia	3 (5%)	2 (3%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	3 (5%)	1 (2%)
Ból w miejscu podania	1 (2%)	0
Zwichnięcie stawu	1 (2%)	0
Rumień	0	1 (2%)
Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	0	1 (2%)
Ból w kończynie	0	1 (2%)
Tachykardia zatokowa	0	1 (2%)

W badaniu Kaji 2010 w jego pierwszej fazie zdarzenia niepożądane ogółem stwierdzano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (poniżej 50%). W odniesieniu do ciężkich zdarzeń stwierdzono ich częstsze o 7% występowanie w grupie Botoxu w porównaniu do grupy PLC i były to w grupie Botoxu: dusznica bolesna u 2 pacjentów oraz krwawienie z wrzodu żołądka, złamanie kości strzałkowej i mialgia u pojedynczych pacjentów, a w grupie PLC – drgawki u 1 pacjenta. Publikacja podaje, że wszystkie zdarzenia, oprócz mialgii, zostały ocenione przez lekarzy za niezwiązane z leczeniem. Wszystkie też zostały wyleczone.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ocenie lekarza, były ogółem stwierdzane u podobnego odsetka chorych w obu grupach (nieco ponad 10%). Przy poszczególnych zdarzeniach trudno przy tym wskazać na przewagę jednej grupy nad drugą – różnice w odsetku osób ich doświadczających nie przekraczały 2%. Publikacja podaje, że wszystkie zdarzenia uznane za związane z leczeniem Botoxem miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

W publikacji wskazano także, że w żadnej z grup badania nie zaobserwowano istotnych odchyień w pomiarach laboratoryjnych, ciśnienia krwi, pulsu czy EKG. [Kaji 2010]

II faza badania – odślepią

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Kaji 2010 w jego II fazie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Kaji 2010 – II faza

AE	Grupa DB Botox + OL Botox, N=50	Grupa DB PLC + OL Botox, N=57
SAE	3 (6%)	8 (14%)
Nieciężkie AE u więcej niż 5% pacjentów	23 (46%)	16 (28%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0	1 (2%)
Gorączka	3 (6%)	0
Zapalenie nosogardzieli	15 (30%)	6 (11%)
Grzybica stóp	3 (6%)	0
Zapalenie w obrębie dróg moczowych	0	3 (5%)
Kontuzja	5 (10%)	4 (7%)

AE	Grupa DB Botox + OL Botox, N=50	Grupa DB PLC + OL Botox, N=57
Mialgia	3 (6%)	0
Ból stawowy	1 (2%)	3 (5%)
Skurcze mięśni	3 (6%)	0
Rumień	3 (6%)	3 (5%)

W badaniu Kaji 2010 w jego drugiej fazie w grupie DB Botox + OL Botox ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzone zostały u 3 pacjentów (6%), u których zaobserwowano nieżyt żołądka, epilepsję i depresję. W grupie DB PLC + OL Botox ciężkie zdarzenia rozwinęły się natomiast u 8 pacjentów (14%) i były to: polip jelita grubego, polip układu pokarmowego, złamanie kości czaszki, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości uda, kompresyjne złamanie kręgosłupa, drgawki, mania i kamienie żółciowe. Brak danych o wyniku i konsekwencjach tych zdarzeń.

W odniesieniu do nieciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u więcej niż 5% pacjentów, w grupie DB Botox + OL Botox stwierdzano je częściej niż w grupie DB PLC + OL Botox – różnica w odsetku pacjentów wyniosła prawie 20%. Wśród nich znacznie, bo ok 3-krotnie, częściej w grupie DB Botox + OL Botox niż w grupie DB PLC + OL Botox obserwowano zapalenia nosogardzieli. W przypadku innych różnice między grupami nie przekraczały 6%. [Clinicaltrilas.gov_Kaji 2010]

Badania dodatkowe

Dunne 2012

I faza badania – podwójnie zaślepiąca

W publikacji podano, że zareportowano ogółem 22 nieciężkie zdarzenia niepożądane. Do najczęstszych należały: ból w miejscu wstrzyknięcia (grupa Botoxu: u 13% pacjentów vs grupa PLC: u 24% pacjentów), drgawki (4% vs 7%) i splątanie (4% vs 7%). Zgłoszono 10 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których żadne nie było ocenione przez lekarza jako związane z leczeniem. Dwa SAE stwierdzono u pacjentów z pierwotnej grupy Botoxu 200 U (zawał mózgu, zaburzenia w obrębie prostaty), 4 u pacjentów z pierwotnej grupy Botoxu 300 U (dwa przypadki upadku, jeden – drgawek i jeden – ponowny udar) i u 3 pacjentów z grupy PLC (zaburzenia naczyniowe wymagające interwencji chirurgicznej, drgawki, wstrząs mózgu związany z detoksykacją etanolu i zapaleniem płuc skutkujące hospitalizacją).

II faza badania – odślepiąca

Zdarzenia niepożądane ogółem zareportowano u 50% pacjentów z grupy DB Botox + OL Botox i u 46% pacjentów z grupy DB PLC + OL Botox, z czego 85% przypadków było uznane za łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Do najczęstszych zdarzeń należały: ogólny ból (w grupie DB Botox + OL Botox: u 16% pacjentów vs w grupie DB PLC + OL Botox: u 15% pacjentów) i ból w miejscu wstrzyknięcia (11% vs 15%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 5 pacjentów, z których żadne nie było ocenione przez lekarza jako związane z leczeniem. Cztery z nich miały miejsce w grupie DB Botox + OL Botox (zawał serca i w konsekwencji zgon, zapalenie gardła/wrzód i w konsekwencji hospitalizacja, drgawki, przejściowy zawał niedokrwienny), a jeden – w grupie DB PLC + OL Botox (drugi udar). [Dunne 2012]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku przeprowadzania analizy weryfikacyjnej analitycy Agencji wyszukali informacje na temat jednego dodatkowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy, które nie zostało w niej opisane – badanie NCT01575054/REFLEX. Badanie to wprawdzie zostało przez wnioskodawcę zidentyfikowane w bazie www.clinicaltrials.gov, ale na czas opracowywania AK (grudzień 2015) jego wyniki nie były opublikowane ani w postaci publikacji pełnotekstowej, ani na w/w stronie – zgodnie z zaprezentowanymi informacjami, po raz pierwszy zostały na niej umieszczone pod koniec stycznia 2016 roku, a zaktualizowane – w połowie kwietnia 2016 roku. Ze względu na brak pewnych danych, m.in. odnośnie wyników przedłużonego leczenia w fazie odślepiącej, prawdopodobne jest, że będą one nadal dostarczane. [Clinicaltrials.gov_NCT01575054] Wnioskodawca dodatkowo zidentyfikował abstrakt konferencyjny opisujący badanie o przebiegu i wynikach takich samych, jak te opisane na w/w stronie – badanie REFLEX, jednak ze względu na odrzucanie tego typu dokumentów zgodnie z kryteriami wykluczenia AK, nie uwzględnił w niej jego treści, z którym to podejściem zgadzają się analitycy Agencji.

Ze względu na fakt, że wyniki dotyczące skuteczności i zdarzeń niepożądanych przedmiotowego badania z jego I, zaślepiącej fazy, były opublikowane na dzień opracowywania niniejszej AWA na stronie www.clinicaltrials.gov,

analiticy Agencji postanowili o ich w niej przedstawieniu. Warto ponadto zauważyć, że w odniesieniu do skuteczności badanie NCT01575054, podobnie jak badanie Kaji 2010, przedstawia wyniki adekwatne w kontekście proponowanego programu lekowego (odnośnie MAS dla kostki i CGI). Ponadto, posłużyło ono jako podstawa do rejestracji leku pod koniec stycznia 2016 roku w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej u pacjentów dorosłych na terenie USA (patrz rozdział 3.1.1.2.), a jego wyniki odnośnie pierwszorzędnym punktów końcowych i bezpieczeństwa znajdują się dodatkowo w aktualnym FDA Labelling, który jest odpowiednikiem europejskiej charakterystyki produktu leczniczego. (FDA Labelling, FDA Approval)

W odniesieniu do badania Kaji 2010 – włączonego przez wnioskodawcę do jego przeglądu systematycznego, rejestracyjnego na terenie Polski oraz głównego w niniejszej AWA – na uwagę zwracają pewne różnice między nim a badaniem NCT01575054. W badaniu Kaji 2010 nakłuwane były tylko mięśnie łydki, natomiast w badaniu NCT01575054, oprócz obowiązkowo nakłuwanych (tych samych co w badaniu Kaji 2010 i w tych samych dawkach) mięśni łydki, możliwe było dodatkowe nastrzykiwanie innych (palucha, palców i uda), jeśli w opinii lekarza było to zasadne. Może to utrudniać interpretację zbiorczą wyników obu w/w badań. Przypomnieć należy również, że zgodnie z proponowanym programem lekowym, a także ChPL Botox, Botoxem nakłuwane mają być tylko mięśnie łydki.

Jakkolwiek, badanie NCT01575054 jest istotne w rozpatrywanym problemie ze względu na fakt, że w przeciwieństwie do badania Kaji 2010 prowadzonego tylko w Japonii, toczyło się w kilku krajach zamieszkałych przez rasę kaukaską, w tym co istotne – w Polsce (inne kraje to: USA, Kanada, Czechy, Niemcy, Węgry, Rosja, Wielka Brytania, Korea). Poza tym, badanie NCT01575054 było o wiele liczniejsze populacyjnie od badania Kaji 2010 (włączyło łącznie 468 pacjentów, w czasie gdy badanie Kaji 2010 – 120), było też prowadzone w bardzo nieodległym czasie – zakończyło się w lipcu 2015 roku, w czasie gdy badanie Kaji 2010 – w kwietniu 2008 roku, zatem dostarcza aktualniejszych danych jeśli chodzi m.in. o sposób leczenia pacjentów z przebyłym udarem. Jego ograniczeniem jest natomiast, jak zauważono powyżej, brak ostatecznych wyników, w tym opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej.

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę badania NCT01575054.

Tabela 20. Charakterystyka badania NCT01575054 [Clinicaltrials.gov_NCT01575054, FDA Labelling]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT01575054 [Clinicaltrials.gov_NCT01575054, FDA Labelling] <u>Źródło finansowania:</u> Allergan</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=12), międzynarodowe (n=9, w tym Polska), randomizowane, podwójnie zaślepione, dwuramiennie, w układzie równoległym, kontrolowane placebo badanie kliniczne z hipotezą superiority.</p> <p>Badanie prowadzone było między majem 2012 a lipcem 2015 roku.</p> <p>Badanie miało dwie fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I podwójnie zaślepioną, w czasie której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Botoxu względem PLC w układzie równoległym po jednorazowym podaniu leczenia, okres obserwacji: 12 tygodni, - II odślepioną, w której w każdej z pierwotnych grup zastosowano trzykrotnie podanie Botoxu w tej samej dawce i schemacie dawkowania, jak w fazie I, okres obserwacji: 36 tygodni. <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku I fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa Botox : n= 233 - grupa PLC: n=235 <p>Pacjenci otrzymali jednorazowo w dniu leczenia 75 U Botoxu w następujące mięśnie: brzuchaty łydki: głowa przysiodkowa i głowa boczna, płaszczkowaty i piszczelowy tylny, w podziale na 3 miejsca w każdym z tych mięśni. Łącznie podano 300 U Botoxu w w/w lokalizacje. Opcjonalnie, pacjenci mogli otrzymać dodatkowo nastrzykiwania Botoxem w maksymalnej dawce 100 U: 50 U w 2 lokalizacje mięśnia zginacza długiego paluch, 50 U w 2 lokalizacje mięśnia zginacza długiego palców, 25 U w 1 lokalizację mięśnia zginacza krótkiego palców, 25 U w 1 lokalizację mięśnia prostownika palucha lub 100 U w 4 lokalizacje mięśnia prostego uda. Ostatecznie, pacjenci mogli otrzymać do maksymalnie 400 U Botoxu. PLC w identycznej objętości co Botox zostało podane w tym samym schemacie.</p> <p><u>Interwencje i liczebność grup na początku II fazy:</u> bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-85 lat, - diagnoza spastyczności kończyny dolnej od min. 3 miesiące, - MAS dla kostki ≥ 3, - minimalna waga 50 kg, - brak wcześniejszego leczenia toksyną botulinową jakiegokolwiek serotypu z jakichkolwiek powodów, a jeśli nie – w przypadku wcześniejszego leczenia spastyczności kończyny dolnej: podanie na 20 tygodni przed 1 dniem w badaniu, w przypadku wcześniejszego leczenia z jakiegokolwiek powodu: podanie na min 12 tygodni przed 1 dniem w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spastyczność drugiej nogi wymagająca leczenia, - usztywnienie leżonej nogi w ciągu 6 miesięcy przed badaniem lub planowane usztywnienie leżonej nogi w czasie pierwszych 12 tygodni badania, - inne metody leczenia takie, jak ultradźwięki, elektryczna stymulacja nerwów, stymulacja elektryczna, akupunktura w ciągu 1 miesiąca przed 1 dniem 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla zginaczy podeszwowych kostki od czasu po podaniu leku do 6 tygodnia. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena ogólnego funkcjonowania w skali CGI w 6 tygodniu w zakresie od -4 do 4*, - punktacja w skali Goal Attainment Scale (GAS) w ocenie lekarza w 8 tygodniu w zakresie od -3 do 2 w podziale na cele czynne i bierne (-3 – gorzej niż na początku, 0 – uzyskanie celu, 2 – o wiele więcej niż oczekiwano), - zmiana względem wartości wejściowej w 11-punktowej skali bólu w czasie chodzenia w 6 tygodniu (0 – brak bólu, 10 – boli tak bardzo, jak można sobie to wyobrazić), oceniano pacjentów z punktacją >0, - zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla opcjonalnie nakłuwanych mięśni w 6 tygodniu, - bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Brak informacji o pacjentach utraconych z badania w podziale na I i II fazę. Dostępne dane wskazują, że analizowano dane łącznie, z obu faz badania – badania nie ukończyło 29 pacjentów z grupy DB Botox + OL Botox i 26 z grupy DB PLC + OL Botox. Przyczyny, dla których pacjenci przerywali badanie, były dość równo rozłożone między grupami (najczęściej – powody osobiste oraz zdarzenia niepożądane)	badania lub inne metody planowane w czasie trwania badania, - pacjent nie jest w stanie wykonać 10-m testu chodzenia samodzielnie lub z zastosowaniem odpowiednich pomocy, - miastenia gravis, syndrom Eaton-Lambert, stwardnienie zanikowe boczne.	Pacjenci oceniani byli w 2, 4, 6, 8 i 12 tygodniu od początku leczenia. Analiza: ITT w ocenie skuteczności, pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku w ocenie bezpieczeństwa.

* - drugorzędowy punkt końcowy wg Clinicaltrials.gov_NCT01575054, pierwszorzędowy, obok MAS dla kostki, wg FDA Labelling

W odniesieniu do charakterystyki wejściowej pacjentów na podstawie dostępnych danych wiadomo jedynie, że średnia wieku była podobna między grupami, tak samo jak rozkład płci (przy czym mniej było kobiet niż mężczyzn) i ocena w skali MAS dla kostki oraz bólu w czasie chodzenia. [Clinicaltrials.gov_NCT01575054]

Skuteczność

Wyniki analizy skuteczności badania przedstawia tabela poniżej. Pominięto w niej wyniki dla zmiany względem wartości wejściowej w skali MAS dla opcjonalnie nakłuwanych mięśni w 6 tygodniu ze względu na fakt, że wg proponowanego programu lekowego oraz ChPL Botox przedmiotowe mięśnie nie mają być nastrzykiwane.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności badania NCT01575054 – zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki, CGI, GAS i oceny bólu

Tydzień	Grupa Botoxu, N=233	Grupa PLC, N=235	p
	Średnia ± SD	Średnia ± SD	
Spastyczność w skali MAS dla kostki			
<i>wejściowo</i>	4,1 ± 0,27	4,1 ± 0,25	-
2	bd	bd	<0,05
4	bd	bd	<0,05
6	-0,81 ± 0,874	-0,61 ± 0,835	<0,05
8	bd	bd	>0,05
12	bd	bd	>0,05
Ocena ogólnego funkcjonowania w skali CGI			
2	bd	bd	<0,05
4	bd	bd	<0,05
6	0,86 ± 0,953	0,65 ± 0,902	<0,05
8	bd	bd	>0,05
12	bd	bd	>0,05
GAS w ocenie lekarza w 8 tygodniu – cele czynne			
8	(N=226) -0,8 ± 1,34	(N=228) -1,0 ± 1,33	bd*
GAS w ocenie lekarza w 8 tygodniu – cele bierne			
8	(N=214) -0,5 ± 1,42	(N=217) -0,8 ± 1,33	bd*
Ból w czasie chodzenia w 6 tygodniu			
<i>wejściowo</i>	(N=180) 4,5 ± 1,95	(N=164) 4,5 ± 2,13	-
6	(N=175) -0,8 ± 2,30	(N=158) -1,1 ± 2,38	bd*

* - brak danych źródłowych oraz brak możliwości wyliczenia bez dostępu do danych surowych

Jak wskazano powyżej, w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 6 tygodnia. W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść Botoxu w powyższym zakresie w porównaniu do grupy PLC. Istotnie statystycznie lepsze wyniki grupa Botoxu uzyskała także w 2 i 4 tygodniu badania.

Przewagę na poziomie istotności statystycznej grupy Botoxu nad grupą PLC wykazano także dla drugorzędowego punktu końcowego – oceny ogólnego funkcjonowania w skali CGI w 6 tygodniu. Istotnie

statystycznie lepsze wyniki grupa Botoxu uzyskała także w 2 i 4 tygodniu badania. W odniesieniu do reszty punktów końcowych, brak danych o poziomie istotności statystycznej ich oceny porównawczej. [Clinicaltrials.gov_NCT01575054, FDA Labelling]

Brak dostępnych danych na temat skuteczności leczenia w II fazie badania.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występujące u min. 2% pacjentów grupy Botoxu i częstsze niż w grupie PLC w czasie trwania fazy I badania NCT01575054 przedstawia tabela poniżej. Pod kątem bezpieczeństwa uczestnicy byli oceniani przez 91 dni od nakłucia.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania NCT01575054 – I faza – zdarzenia niepożądane występujące u min. 2% pacjentów grupy Botoxu i częstsze niż w grupie PLC

AE	Grupa Botox, N=231	Grupa PLC, N=233
Ból stawowy	8 (3%)	2 (1%)
Ból pleców	6 (3%)	4 (2%)
Mialgia	4 (2%)	3 (1%)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	4 (2%)	2 (1%)
Ból w miejscu podania	5 (2%)	2 (1%)

Na podstawie powyższych danych można wywnioskować, że zdarzenia niepożądane występowały w badaniu rzadko i nie było w ich zakresie większych różnic między grupami (maksymalnie 2%). [FDA Labelling]

Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu obserwowano u podobnego odsetka osób w obu grupach – u 10 pacjentów (4,3%) w grupie Botoxu i u 9 pacjentów (4%) w grupie PLC. Nie zaobserwowano przy tym większych różnic między grupami w odniesieniu do poszczególnych SAE – występowały u pojedynczych osób, maksymalnie u 2 na grupę. [Clinicaltrials.gov_NCT01575054]

Brak danych na temat bezpieczeństwa leczenia w II fazie badania.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wg ChPL Botox, w kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane klasyfikowane jako mające związek z podaniem produktu leczniczego Botox obserwowano u 15% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny dolnej powiązaną z udarem.

W większości przypadków, działania niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy, rzadziej mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy lub dłużej. Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej. Zgłaszano również występowanie osłabienia sąsiadujących mięśni i (lub) mięśni oddalonych od miejsca wstrzyknięcia.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, zapalenie, parestezje, niedoczulica, tkliwość, obrzęk, rumień, miejscowe zakażenie, krwawienie i (lub) zasinienie, działania niepożądane związane z samą procedurą wstrzyknięcia. Ból i (lub) lęk związany z igłą mogą doprowadzić do wystąpienia reakcji wazowagalnej, obejmującej przemijające objawowe niedociśnienie i omdlenia. Po podaniu toksyny botulinowej zgłaszano także przypadki gorączki i objawów grypopodobnych.

ChPL Botox nie wymienia bardzo częstych (występujących u $\geq 1/10$ pacjentów) działań niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych Botoxu w leczeniu spastyczności kończyny dolnej. Do częstych (występujących u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów) należały wysypka, ból stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa i obrzęki obwodowe. Charakterystyka wskazuje, że w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono z powodu spastyczności kończyn dolnych, częstość zgonów wynosiła 5,9% i 5,3%, odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących Botox i w grupie PLC. Podano także, że nie obserwowano zmian ogólnego profilu bezpieczeństwa leku w przypadku kolejnych podań. [ChPL Botox]

Wnioskodawca przeprowadził przeszukiwania stron internetowych urzędów rejestracyjnych (URPL, EMA, FD) pod kątem komunikatów bezpieczeństwa i zidentyfikował kilka opublikowanych między 2007 a 2015 rokiem. Informacje w nich przedstawione są zbieżne z tymi dostępnymi w ChPL Botox.

4.3. Komentarz Agencji

W toku przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował 2 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do AK dla opracowań wtórnych – z 2010 oraz 2012 roku. Tylko w jednym z nich przedstawiono badanie spełniające kryteria włączenia do AK dla badań pierwotnych – Kaji 2010, w związku z tym nie

przeprowadzono syntezy ilościowej. W ramach przeszukiwań własny analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych niż wnioskodawca przeglądów systematycznych.

Analizując powyżej przedstawione dane z włączonych badań klinicznych uwagę zwraca badanie Dunne 2012, w którym analizowano dwie dawki Botoxu: 200 U oraz zgodną z rozpatrywanym wnioskiem refundacyjnym – 300 U i stwierdzono w zakresie skuteczności brak różnic istotnych statystycznie między grupami, co następnie skutkowało przedstawieniem zbiorczo wyników skuteczności dla obu badanych grup Botoxu. Pod znakiem zapytania stawia to zatem konieczność stosowania dawki 300 U Botoxu, skoro równie skuteczna, a prawdopodobnie bezpieczniejsza, może być dawka 200 U.

Jak wskazano powyżej, wśród wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych w rozpatrywanym problemie najistotniejsze są dwa – Kaji 2010 oraz NCT01575054. Badania te odznaczały się zbieżną metodologią z zastrzeżeniem, że w tym drugim istniała możliwość dodatkowego nastrzykiwania mięśni palucha, palców oraz uda (w obu obowiązkowo nakłuwane były, te same między badaniami, mięśnie łydki). Analizując dostępne wyniki obu badań w odniesieniu do poprawy spastyczności w skali MAS dla kostki – głównego kryterium oceny skuteczności wg proponowanego programu lekowego – uwagę zwracają pewne różnice między grupami placebo obu badań. Szczegóły – patrz wykresy poniżej: pierwszy przedstawia zależność zmian względem wartości wejściowych w skali MAS dla kostki w badaniu Kaji 2010, drugi – tą samą zależność w badaniu NCT01575054. [Kaji 2010, FDA Labelling] Warto przy tym zwrócić uwagę na znaczny efekt placebo widoczny w obu badaniach, co jest to szczególnie widoczne w badaniu NCT01575054, w którym dodatkowo efekt ten ma podobny przebieg w czasie (tj. zmiany w kolejnych punktach czasowych pomiaru), co efekt stosowania Botoxu. Znaczny efekt placebo widoczny jest także w innych punktach końcowych ocenianych w obu badaniach (patrz wyniki analizy skuteczności zaprezentowane powyżej).

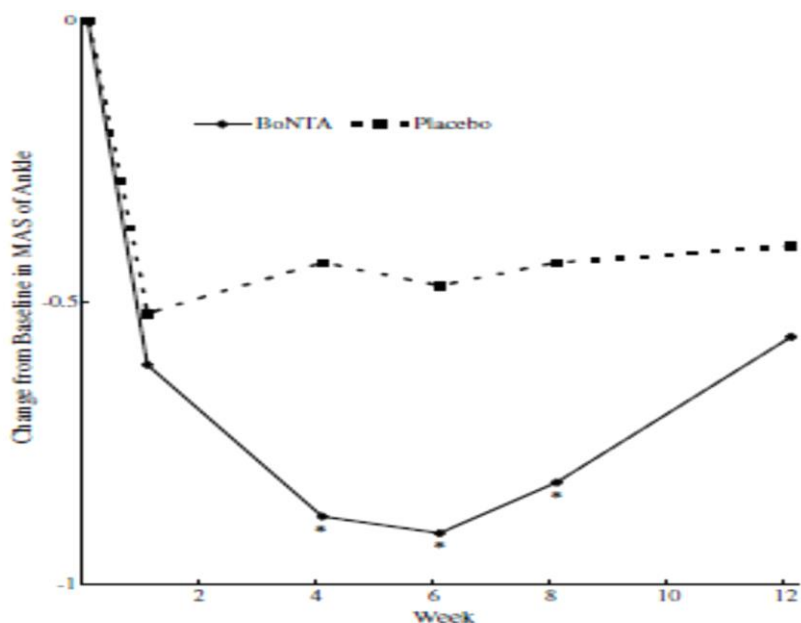
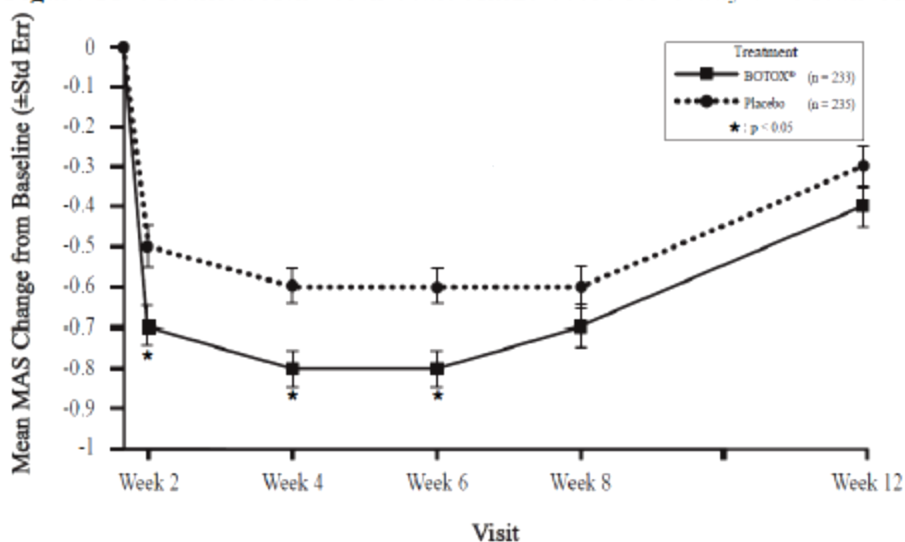


Fig. 3 Mean of change from baseline in MAS of ankle. *BoNTA* Botulinum toxin type A, *MAS* Modified Ashworth Scale. * $p < 0.05$ (Wilcoxon test)

Figure 11: Modified Ashworth Scale Ankle Score for Study 6 – Mean Change from Baseline by Visit



5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

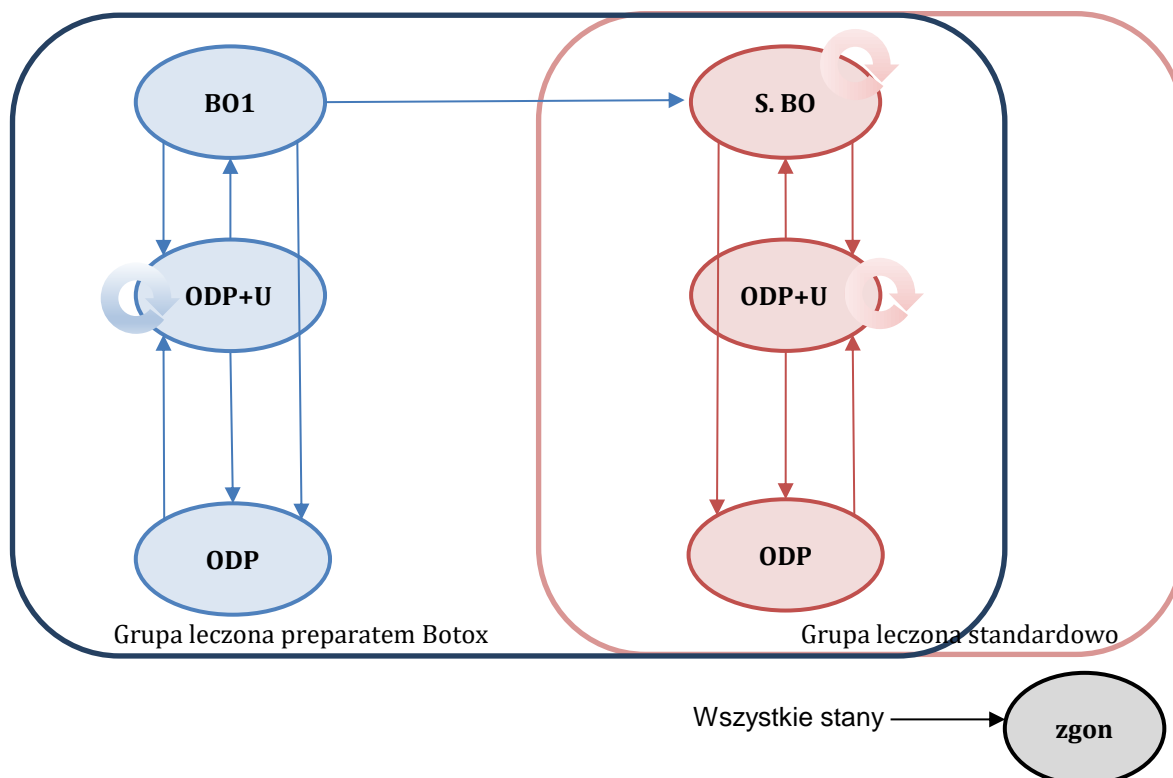
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy była „ocena ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego”.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności, w której porównano zastosowanie leku Botox jako uzupełnienia obecnej praktyki leczenia spastyczności kończyny dolnej, z obecną praktyką leczenia spastyczności kończyny dolnej (rehabilitacja wspomagana farmakoterapią: baklofenem p.o. i tyzanimidyną).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy, która uwzględniała koszty farmakoterapii ponoszonej przez pacjenta. Wykonano ją w dwóch horyzontach czasowych: 2-letnim i 4-letnim, zgodnie z czasem leczenia w projekcie programu lekowego (okres zbliżony do czasu obserwacji z badania klinicznego – 17 tygodni – testowano w analizie wrażliwości).

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model Markowa, przygotowany w arkuszu Microsoft Office Excel.



Rysunek 1. Schemat modelu³.

³ Na niebiesko zaznaczono stany dotyczące wyłącznie leczenia w ramach programu lekowego, na czerwono stany dotyczące zarówno programu lekowego, jak i leczenia standardowego (pacjenci po wyłączeniu z programu lekowego leczeni są i odpowiadają na leczenie w identyczny sposób jak pacjenci od początku leczenia standardowo).

W modelu zdefiniowano następujące stany:

- ODP+U – stan, w którym pacjenci wchodzi do modelu i do którego wracają ze stanu ODP tj. „trwałej odpowiedzi”, i do którego mogą powrócić ze stanu BO1, tj. „pierwszy brak odpowiedzi na leczenie”; w stanie tym pacjenci odpowiadają na leczenie zgodnie z obserwacjami z 12 tygodni badania Kaji 2010;
- ODP – stan „trwałej odpowiedzi”, wchodzi do niego pacjenci, którzy po 12-17 tygodniach od podania leku utrzymali odpowiedź; stan przejściowy (tunelowy), w którym utrzymuje się spadek spastyczności (bez podania produktu Botox w przypadku linii toksyny botulinowej), w kolejnym cyklu pacjenci przechodzą do stanu ODP+U;
- BO1 – stan, do którego wchodzi pacjenci, którzy po raz pierwszy nie odpowiedzieli na leczenie (stan zdefiniowany tylko dla linii toksyny botulinowej), możliwe jest z niego przejście zarówno do odpowiedzi w programie (do stanów ODP+U oraz ODP), jak i ponowny brak odpowiedzi, co powoduje wyłączenie pacjenta z programu;
- S. BO – stan utrzymującej się spastyczności, wykluczony jest powrót do leczenia toksyną botulinową typu A (Botox), możliwe są tylko przejścia w ramach leczenia standardowego (w tym uzyskanie odpowiedzi);
- Zgon (stan pochłaniający).

Przyjęto, że każdy cykl trwa 17,3 tygodnia, co wynika z podzielenia roku (52 tygodnie) na 3 okresy, związane z maksymalną częstością podania leku we wnioskowanym programie lekowym.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności leczenia zaczerpnięto z badania Kaji 2010, które opublikowano w ChPL Botox (do 12 tygodni). Dane w okresie 12-17 tygodni modelowano w analizie podstawowej za pomocą metody przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*, LOCF), a w analizie wrażliwości testowano także spadek odpowiedzi do 0% w 17. tygodniu leczenia (co odpowiada sytuacji usunięcia tego stanu z modelu) w obu analizowanych grupach (wariant E1).

Tabela 23. Efekty zdrowotne uwzględnione w modelu ekonomicznym

Tydzień	Toksyna botulinowa typu A (Botox)		Leczenie standardowe	
	Pacjenci z odpowiedzią (zmiana MAS ≥ 1)	Pacjenci bez odpowiedzi (zmiana MAS < 1)	Pacjenci z odpowiedzią (zmiana MAS ≥ 1)	Pacjenci bez odpowiedzi (zmiana MAS < 1)
1	52,6%	47,4%	38,7%	61,3%
4	67,9%	32,1%	30,6%	69,4%
6	68,4%	31,6%	36,1%	63,9%
8	66,7%	33,3%	32,8%	67,2%
12	44,4%	55,6%	34,4%	65,6%
17*	44,4%	55,6%	34,4%	65,6%

*wartości modelowane.

Przyjęto, że w każdym cyklu prawdopodobieństwa przejść są takie same jak w pierwszym cyklu. Takie podejście argumentowano zapisem w ChPL Botox (poinformowano o zbliżonej odpowiedzi po ponownym podaniu toksyny botulinowej typu A) i wynikami ankiety eksperckiej (odpowiedź po kolejnym podaniu toksyny botulinowej jest taka sama, ewentualnie wyższa niż przy pierwszym podaniu).

Stan uzyskania „trwałej odpowiedzi na leczenie” (ODP) wynika z możliwości utrzymania odpowiedzi w kolejnym cyklu w stosunku do tego, w którym zaobserwowano spadek spastyczności wyrażony jako MAS ≥ 1 po podaniu toksyny botulinowej typu A. W analizie wnioskodawcy założono na podstawie informacji uzyskanych w czasie spotkania rady ekspertów, że w stanie tym pacjenci nie otrzymują produktu leczniczego Botox.

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie ODP+U wynika z prawdopodobieństwa „trwałej odpowiedzi” lub braku odpowiedzi (wartość prawdopodobieństwa stanowi dopełnienie do 100%).

Każde przejście do stanów związanych z brakiem odpowiedzi na leczenie modelowano w ten sam sposób, poprzez wartość minimalnego udziału pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi w okresie 12 tygodni badania Kaji 2010 (tj. 100% - maksymalny udział pacjentów z odpowiedzią). W analizie wrażliwości

testowano wpływ maksymalnego braku odpowiedzi zaobserwowanego w badaniu Kaji 2010 (dla linii toksyny botulinowej typu A prawdopodobieństwo braku odpowiedzi równe 55,6%, dla linii leczenia standardowego 69,4% - odpowiednio wariant F2 i F1).

Założono, że chorzy, którzy w dwóch kolejnych cyklach nie uzyskali odpowiedzi są wyłączani z programu. Odtąd są oni leczeni standardowo i odpowiadają na leczenie w identyczny sposób jak grupa od początku leczona standardowo.

Tabela 24. Wartości prawdopodobieństw przejścia między stanami modelu

Przejście do stanu	Toksyna botulinowa typu A (Botox)	Leczenie standardowe
Uzyskanie „trwałej odpowiedzi”	44,4%	34,4%
Utrata odpowiedzi przy „trwałej odpowiedzi” (braku leczenia)	100%	100%
Uzyskanie nietrwałej odpowiedzi na leczenie (odpowiedzi i jej utrata w czasie 17 tyg.)	24,0%	4,3%
Pierwszy brak odpowiedzi na leczenie (dla Botox) lub brak odpowiedzi na leczenie (dla leczenia standardowego)	31,6%	61,3%
Kolejny brak odpowiedzi na leczenie	31,6%	Nie dotyczy

Wszystkie wartości prawdopodobieństwa wynikające z badania Kaji 2010, skorygowano o wartość prawdopodobieństwa zgonu (średnia 2,66% dla każdego stanu na cykl). Wartość tę oszacowano na podstawie danych, dotyczących polskiej populacji po udarze niedokrwiennym lub krwotocznym, z rozprawy habilitacyjnej Niewada 2013, przy wykorzystaniu metody regresji liniowej. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane za okres od 3. miesiąca po udarze (co odpowiada zapisowi jednego z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego) oraz przyjęto, że stosunek częstości udaru niedokrwiennego do krwotocznego wynosi 9:1. W analizie wrażliwości testowano pominięcie tego parametru (0% - wariant G1) oraz wyższą wartość, oszacowaną jedynie dla udaru niedokrwiennego (2,77% - wariant G2).

Koszty

Wzięto pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne:

- substancji czynnych (Botox, baklofen p.o., tyzanidyna);
- podania leku Botox w programie lekowym;
- monitorowania leczenia (koszty monitorowania w ramach programu i poza programem są sobie równe).

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, argumentowano to porównywalnym do placebo profilem bezpieczeństwa terapii toksyną botulinową typu A (Botox).

W analizie pominięto koszty rehabilitacji, opierając się na opinii ekspertów (ankieta przeprowadzona na Spotkaniu Rady Ekspertów – 8 osób – w dniu 04.12.2015 r.), że nie stanowią one „czynnika różnicującego lub warunkującego odmienne leczenie pacjentów po udarze (tj. bez względu na cel prowadzonej rehabilitacji, wszyscy pacjenci otrzymują podobne świadczenia, niezależnie od leczenia toksyną botulinową lub stopnia spastyczności w kończynie dolnej)”.

Tabela 25. Koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym

Rodzaj kosztów	Wartość	Źródło danych
Cena produktu Botox, 100 jednostek Allergan, 1 fiołka	bez RSS: z RSS: 	Dane wnioskodawcy
Koszt podania produktu Botox (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu)	104 zł (2 x 52)	NFZ 85/2015/DGL, IoU
Leczenie standardowe – perspektywa wspólna	Koszt za 1 mg baklofenu p.o. (cena produktu Sirdalud MR)	0,0154 zł OMZ 23.12.2015
	Koszt za 1 mg tyzanidyny (średnie ceny dostępnych produktów)	0,2982 zł Dane z 2 aptek internetowych (www.doz.pl/ , http://aptekawaw.pl/) i indeksu MP
Koszt monitorowania leczenia na cykl (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu)	62,30 (7 x 8,90)	NFZ 79/2014/DGL, informator o umowach

Dawkowanie leku Botox oparto na wynikach ankiety eksperckiej. W analizie podstawowej przyjęto średnią jednorazową dawkę równą 250 j., a w analizie wrażliwości testowano także dawki 200 j. (wariant B1) i 300 j.

(wariant B2). Częstość podawania leku Botox zaczerpnięto z projektu programu lekowego (raz na 17,3 tygodnia), w którym jest mowa o maksymalnie 3 dawkach w ciągu roku w odstępie co najmniej 12 tygodni.

Substancje czynne stosowane w ramach farmakologicznego leczenia standardowego (baklofen p.o. i tyzanidyna) wybrano na podstawie wytycznych PTN 2012, a ich dawkowanie oraz odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia w zależności od stosowania/niestosowania produktu Botox (parz tab. 8 AE wnioskodawcy) ustalono w oparciu o wyniki ankiety eksperckiej. W analizie podstawowej przyjęto mediany tych parametrów, a w analizie wrażliwości testowano ich wartości minimalne (wariant C1) i maksymalne (wariant C2).

Założenia dotyczące monitorowania leczenia w programie oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego, a dotyczące monitorowania leczenia poza programem na wynikach ankiety eksperckiej. Przyjęto, że na każde 17,3 tygodnia przypada jedna wizyta kontrolna, bez względu na to czy pacjent otrzymuje leczenie w ramach programu lekowego czy poza nim. W analizie wrażliwości testowano częstość monitorowania leczenia poza programem (2 x w czasie cyklu; wariant D1). Ponadto założono, że konieczność kontroli bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku Botox mieści się w kosztach jego podania, tak jak w obowiązującym programie lekowym leczenia spastyczności kończyny górnej.

Użyteczność

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie nieopublikowanych danych z badania REFLEX, dostarczonych przez wnioskodawcę. „Oszacowano, że pacjenci z utrzymującą się spastycznością mają średnią wartość użyteczności stanu zdrowia na poziomie 0,47. Spadek spastyczności o co najmniej 1 pkt w skali MAS związany jest ze wzrostem wartości użyteczności o 0,079, dając wartość 0,55 (w analizie podstawowej). Wartość tę, ze względu na ograniczone dane literaturowe (brak danych pozwalających na oszacowanie zmienności tego parametru), testowano w analizie wrażliwości” w zakresie zmienności $\pm 25\%$, tj.: 0,059 (wariant H1) i 0,099 (wariant H2). Wartości użyteczności dla stanu ODP+U, przy uwzględnieniu połowy cyklu, oszacowano na podstawie danych z badania REFLEX i Kaji 2010, wyniosły one: 0,5112 dla linii toksyny botulinowej typu A oraz 0,4955 dla leczenia standardowego.

Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości testowano następujące stopy: 5% dla kosztów i efektów (wariant A1); 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów (wariant A2); brak dyskontowania kosztów i efektów (wariant A3).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki z modelu wnioskodawcy poprawione o odnaleziony błąd (opisany w roz. 5.3.3. niniejszej AWA), polegający na nieprawidłowym wyliczeniu zdyskontowanych kosztów leczenia standardowego.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Horyzont czasowy: 2 lata		Horyzont czasowy: 4 lata	
	Botox	Leczenie standardowe	Botox	Leczenie standardowe
Efekt [QALY]	0,94	0,92	1,69	1,64
Efekt inkrementalny [QALY]	0,03		0,05	
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	9 681,29 / 	341,81	14 790,95 / 	605,54
Koszt inkrementalny [zł]	9 339,47 / 		14 185,40 / 	
ICUR [zł/QALY]	330 243,00 / 		305 356,64 / 	
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [zł]	9 838,67 / 	796,81	15 071,86 / 	1 414,34

Parametr	Horyzont czasowy: 2 lata		Horyzont czasowy: 4 lata	
	Botox	Leczenie standardowe	Botox	Leczenie standardowe
Koszt inkrementalny [zł]	9 041,86 / []		13 657,52 / []	
ICUR [zł/QALY]	319 719,32 / []		293 993,30 / []	

*bez RSS / z RSS.

Zgodnie z poprawionymi oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Botox w miejsce leczenia standardowego jest droższe zarówno z perspektywy NFZ o 9,34 tys. zł ([] zł z RSS) i o 14,19 tys. zł ([] zł z RSS), jak i perspektywy wspólnej o 9,04 tys. zł ([] zł z RSS) i o 13,66 tys. zł ([] zł z RSS) odpowiednio w 2-letnim i 4-letnim horyzoncie czasowym. Dodanie toksyny botulinowej typu A do leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym jest skuteczniejsze o 0,03 QALY w 2 letnim i 0,05 QALY w 4 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowany ICUR dla porównania produktu leczniczego Botox z leczeniem standardowym wyniósł z perspektywy NFZ: 330,24 tys. zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) i 305,36 tys. zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) odpowiednio w 2-letnim i 4-letnim horyzoncie czasowym, a z perspektywy wspólnej: 319,72 tys. zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) i 293,99 tys. zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) odpowiednio w 2-letnim i 4-letnim horyzoncie czasowym. Wartości te, bez względu na perspektywę, horyzont czasowy czy uwzględnienie RSS, znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj. 125 955 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy poprawionej wartości ICUR, oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- [] z perspektywy NFZ i [] zł z perspektywy wspólnej w 2-letnim horyzoncie czasowym,
- [] z perspektywy NFZ i [] zł z perspektywy wspólnej w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto (patrz roz. 3.1.2.1. niniejszej AWA).

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczna dowodzące wyższości produktu Botox do placebo, w obu ramionach istniała możliwość otrzymywania rehabilitacji (z/bez doustnych leków działających zwiotczająco w zależności od publikacji). Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych finansowana jest rehabilitacja, która jednak nie zostanie zastąpiona przez produkt leczniczy Botox, gdyż stanowi on jedynie uzupełnienie obecnie stosowanego postępowania. We wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane doustne leki miorelaksacyjne.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono wartości skrajne ICUR w zależności od analizowanej perspektywy, horyzontu czasowego i zastosowania RSS.

Tabela 27. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr (wartość)	Horyzont 2-letni		Horyzont 4-letni	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
		ICUR (zł/QALY)			
	Analiza podstawowa	330 243,00 / []	319 719,32 / []	305 356,64 / []	293 993,30 / []

⁴ 125 955 zł/QALY.

Wariant	Parametr (wartość)		Horyzont 2-letni		Horyzont 4-letni	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
			ICUR (zł/QALY)			
A1	dyskontowanie	5% efekty zdrowotne i koszty	332 354,56 / [redacted]	321 763,59 / [redacted]	310 758,01 / [redacted]	299 193,66 / [redacted]
A2		0% efekty zdrowotne, 5% koszty	325 181,34 / [redacted]	314 818,96 / [redacted]	292 524,87 / [redacted]	281 639,04 / [redacted]
A3		0% efekty zdrowotne i koszty	331 667,15 / [redacted]*	321 059,86 / [redacted]*	308 959,70 / [redacted]*	297 319,98 / [redacted]*
B1	liczba jednostek produktu Botox podawana jednorazowo	minimalna (200 j.)	266 837,57 / [redacted]	256 313,88 / [redacted]	246 729,29 / [redacted]	235 365,95 / [redacted]
B2		maksymalna (300 j.)	393 648,44 / [redacted]	383 124,75 / [redacted]	363 983,98 / [redacted]	352 620,64 / [redacted]
C1	dawki i udziały pacjentów przyjmujących baklofen i tyzanidynę	minimalne	Nie dotyczy	330 243,00 / [redacted]	Nie dotyczy	305 356,64 / [redacted]
C2		maksymalne	Nie dotyczy	288 401,00 / [redacted]	Nie dotyczy	260 255,66 / [redacted]
D1	dwukrotnie większa częstość monitorowania poza programem (2x w cyklu)		318 156,47 / [redacted]	307 632,79 / [redacted]	292 321,61 / [redacted]	280 958,27 / [redacted]
E1	prawdopodobieństwo uzyskania „trwałej odpowiedzi” równe 0%		445 632,10 / [redacted]	434 164,18 / [redacted]	404 715,06 / [redacted]	392 062,14 / [redacted]
F1	prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie standardowe równe 69,4%		312 105,58 / [redacted]	302 011,93 / [redacted]	290 239,29 / [redacted]	279 280,44 / [redacted]
F2	prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A równe 55,6%		447 355,84 / [redacted]	430 374,24 / [redacted]	374 909,78 / [redacted]	355 142,97 / [redacted]
G1	prawdopodobieństwo zgonu	0%	328 136,94 / [redacted]	317 583,75 / [redacted]	301 467,55 / [redacted]	289 990,65 / [redacted]
G2		2,77%	330 332,70 / [redacted]	319 810,25 / [redacted]	305 521,62 / [redacted]	294 162,98 / [redacted]
H1	wartość inkrementu użyteczności dla redukcji spastyczności MAS \geq 1	minimalna (75% wartości podstawowej)	440 324,00 / [redacted]	426 292,42 / [redacted]	407 142,18 / [redacted]	391 991,06 / [redacted]
H2		maksymalna (125% wartości podstawowej)	264 194,40 / [redacted]	255 775,45 / [redacted]	244 285,31 / [redacted]	235 194,64 / [redacted]
I1	Horyzont czasowy		17 tygodni	496 034,63 / [redacted]	486 499,45 / [redacted]	-

*bez RSS / z RSS.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wskazała, że bez względu na perspektywę, horyzont czy zastosowanie RSS wnioskowana technologia medyczna jest nieopłacalna, jak w analizie podstawowej.

Największy wpływ na wyniki w porównaniu z analizą podstawową miało: skrócenie horyzontu czasowego (wzrost o 50,2-65,5% w zależności od perspektywy i horyzontu) oraz przyjęcie maksymalnej wartości inkrementu użyteczności dla redukcji spastyczności MAS \geq 1 (spadek o 20% bez względu na perspektywę i horyzont).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Patrz uwaga poniżej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populację określono szerzej niż tę zdefiniowaną zgodnie z kryteriami selekcji do projektu programu lekowego (pominięto zapis, że włączenie do programu może nastąpić co najmniej 3 miesiące po przebytych udarach i że mają być to pacjenci zdolni do przyjęcia pozycji stojącej).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz uwagi dotyczące dawkowania produktu leczniczego Botox w roz. 5.3.2.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybrano rehabilitację wspomaganą farmakoterapią (farmakoterapię uwzględniono jedynie z perspektywy wspólnej w związku z brakiem jej finansowania ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z ustawą o refundacji i rozporządzeniem ws wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wybrano badanie Kaji 2010, w którym porównano toksynę botulinową typu A z placebo. Pacjenci mogli otrzymywać jednocześnie rehabilitację, ale nie mogli stosować leków zwiotczających mięśnie działających obwodowo.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont czasowy zgodny z projektem programu lekowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem ws wymagań minimalnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd przeprowadzono prawidłowo, jednak ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy (badanie REFLEX).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie wnioskodawcy poinformowano, że dane odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego były niewystarczające, dlatego wartości użyteczności parametryzowano na podstawie danych z badania REFLEX.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

Ograniczenia wg wnioskodawcy

„Do głównych ograniczeń analizy należą konieczność modelowania skuteczności leczenia w ostatnich 5 tygodniach cyklu, założenie parametrów skuteczności leczenia w okresie 4 lat opartych na obserwacjach z 12 tygodni, a także przyjęcie tych parametrów na podstawie jednego, stosunkowo małego randomizowanego badania do którego włączano pacjentów o teoretycznie większej spastyczności niż te opisane w kryteriach włączenia do programu lekowego. Ograniczenia te wynikają przede wszystkim z braku dostępu do odpowiednich danych, a ich wpływ starano się zminimalizować testując poszczególne parametry w szerokim zakresie zmienności, oraz konsultując założenia modelu z ekspertami klinicznymi w zakresie neurologii. Pewnym ograniczeniem jest również przyjęcie wartości użyteczności na podstawie nieopublikowanych dotąd danych z trwającego badania REFLEX (wartości dostarczone przez wnioskodawcę): niepewność związana z tym faktem próbowano ograniczyć testując szeroki zakres zmienności ($\pm 25\%$) inkrementu wartości użyteczności związanego z redukcją spastyczności o $MAS \geq 1$.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy wykonano poprawnie. Prawidłowo wybrano technikę analityczną, perspektywy oraz horyzont czasowy. Porównano się także z właściwym komparatorem. W modelu wykorzystano dostępne dane kliniczne (pochodzące z publikacji pełnotekstowej), dane o zużyciu zasobów, pochodzące z przeprowadzonej przez wnioskodawcę ankiety eksperckiej z 2015 r. oraz aktualne polskie dane kosztowe.

Głównym ograniczeniem założeń modelu wnioskodawcy było przyjęcie niewłaściwej dawki produktu Botox w analizie podstawowej. Wątpliwości wzbudza również pominięcie podawania tego leku w przypadku uzyskania przez pacjenta trwałej odpowiedzi na leczenie czy oszacowany efekt zdrowotny z perspektywy wspólnej.

W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto dla produktu leczniczego Botox jednorazową liczbę jednostek wynoszącą 250. Autorzy tej analizy argumentowali takie postępowanie chęcią uwzględnienia opinii „ekspertów klinicznych w zakresie neurologii, wskazujących zakres dawek 200-300 j. jako najczęstszy.” Jednocześnie w analizie wnioskodawcy wykorzystano dane kliniczne (dotyczące skuteczności) pochodzące z badania Kaiji 2010, w którym pacjentom podawano dawkę 300 j. Ponadto wg projektu programu lekowego zalecaną/maksymalną dawką jednorazową jest 300 j. Dwóch ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, również wskazywało 300 j. jako średnią jednorazową dawkę leku stosowaną w przedmiotowym wskazaniu⁵. W związku z powyższym w analizie podstawowej zasadniejsze byłoby wykorzystanie dawki 300 j., tym bardziej że postępowanie przyjęte w analizie wnioskodawcy zestawia efekty uzyskane dla dawki 300 j. z kosztami oszacowanymi dla dawki 250 j. Uwzględnienie wyższej dawki produktu leczniczego Botox powoduje wzrost całkowitych kosztów leczenia tym preparatem (o 18,1-18,5% ze względu na perspektywę i horyzont) oraz wzrost ICUR (o 19,2-19,9% ze względu na perspektywę i horyzont) w porównaniu z analizą podstawową, co testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy (patrz roz. 5.2.3. wariant B2).

W analizie wnioskodawcy założono, że „nie podaje się kolejnych dawek toksyny botulinowej typu A u chorych, którzy utrzymali odpowiedź na poprzednie podanie”, czyli w stanie „trwałej odpowiedzi” (ODP). Założenie to przyjęto w oparciu o informacje uzyskane w czasie Spotkania Rady Ekspertów. Takie postępowanie nie ma jednak odzwierciedlenia w przeprowadzonej przez wnioskodawcę ankiecie, w której na pytanie „Czy pacjenci leczeni toksyną botulinową (Botox®), którzy utrzymali redukcję spastyczności poudarowej stawu skokowego do czasu wizyty kontrolnej, otrzymują ponowne dawki leku?” dwóch ekspertów odpowiedziało, że tak (u ok 70-100%), 2 z nich nie zaznaczyło odpowiedzi, ale wskazało odsetki pacjentów (zakres: 15-70%), przypisane do odpowiedzi twierdzącej, natomiast tylko 1 odpowiedział, że nie. Jeszcze inny ekspert poinformował, że „z reguły jeżeli już ktoś zdecyduje się na zakup leku i uzyska redukcję spastyczności stara się kontynuować leczenie tak długo jak długo ma na to środki finansowe”. Ponadto ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał, że „w przypadku stwierdzenia na wizycie monitorującej spadku napięcia mięśniowego o jeden lub więcej punktów w skali MAS powinna istnieć możliwość podania kolejnej dawki toksyny botulinowej w przypadku uzyskania dalszej poprawy ruchomości kończyny. Natomiast drugi ekspert poinformował, że „kolejną dawkę leku można podać nie wcześniej niż po 12 tygodniach od podania dawki poprzedniej – o czasie podania decyduje stan kliniczny pacjenta”. W związku z tym, że przedmiotowe założenie wnioskodawcy jest wysoce niepewne, analityk Agencji przeprowadził oszacowania własne, w których założono, że pacjent otrzymuje toksynę botulinową typu A w przypadku uzyskania trwałej odpowiedzi (patrz roz. 5.3.4. niniejszej AWA).

W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do kosztów kwalifikacji pacjenta do programu.

Warto zauważyć, że oszacowane efekty mogą nie odzwierciedlać wartości dla porównywanych sposobów leczenia z perspektywy wspólnej. Niniejsze ograniczenie nie ma wpływu na wyniki z perspektywy NFZ, w związku z brakiem finansowania dodatkowych leków stosowanych w ramach farmakoterapii. Wyniki zdrowotne oszacowano na podstawie badania Kaiji 2010, w którym pacjenci w obu porównywanych ramionach mogli otrzymywać rehabilitację, natomiast nie mogli stosować leków zwiotczających działających obwodowo (kryterium wyłączenia z badania). Podobnie wartości użyteczności oszacowano na podstawie badania REFLEX, w którym nie podano informacji o stosowaniu dodatkowych leków. Natomiast w kosztach całkowitych toksyny botulinowej typu A (terapia dodana do leczenia standardowego), jak i leczenia standardowego uwzględniono koszt dodatkowych leków (koszt rehabilitacji pominięto jako koszt nieróżniący między porównywanymi sposobami leczenia). W związku z czym oszacowane w AE wnioskodawcy wartości efektu zdrowotnego z perspektywy wspólnej są niepewne. Jak wskazali eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, leki aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu dają niewielką poprawę, a ich stosowanie ograniczone jest także działaniami niepożądanymi, szczególnie w populacji starszych chorych. W przedmiotowym modelu nie uwzględniono działań niepożądanych, które wpływałyby na wielkość oszacowanych efektów.

Ponadto w analizie wnioskodawcy jako komparator wybrano rehabilitację wraz z farmakoterapią, w ramach której uwzględniono baklofen p.o. i tyzanidynę, zgodnie z polskimi wytycznymi. Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, oprócz ww. substancji czynnych, wskazali także tolperyzon oraz rzadko benzodiazepiny jako technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę, opinię

⁵ Jeden z nich wskazał także dawkę 200 j., ze względu na wykazanie również jej skuteczności w badaniach klinicznych (dawka testowana w analizie wrażliwości wnioskodawcy – wariant B1).

eksperta, ankietowanego przez Agencję (która jest zgodna z wynikami ankiety eksperckiej wnioskodawcy⁶) podczas stosowania toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu można rozważyć zmniejszenie dawek doustnych leków miorelaksacyjnych lub ich odstawienie. Uwzględnienie dodatkowych substancji czynnych mogłoby nie zmienić lub spowodować nieznaczny wzrost kosztów całkowitych leczenia produktem Botox oraz zwiększyć koszty leczenia standardowego z perspektywy wspólnej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenie danych, wykorzystanych w modelu wnioskodawcy, polega na tym, że są one dostępne: dla węższej populacji pacjentów niż ta zgodna z kryteriami selekcji do projektu programu lekowego oraz dla krótszego okresu leczenia niż ten wskazany w projekcie programu lekowego. Ponadto, wątpliwość wzbudza poprawność zastosowanej wartości użyteczności stanu zdrowia: odpowiedź na leczenie.

W modelu wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Botox z badania Kaji 2010. Badanie to przeprowadzono na populacji osób z cięższą deformacją końską (stopnia >3 wg MAS), niż ta, która może być leczona w ramach programu lekowego (≥ 2 wg MAS). W związku z czym zastosowane dane mogą się różnić od tych uzyskanych dla populacji wnioskowanej. Warto zauważyć, że np. w badaniu Dunne 2012, do którego włączono populację pacjentów m.in. z umiarkowanym-ciężkim wzmożonym napięciem zginacza/prostownika podeszwowego (≥ 2 w skali Ashworth), nie wykazano różnic istotnych statystycznie między toksyną botulinową typu A (wyniki skumulowano dla dawek 200 i 300 j.) w porównaniu z placebo w poprawie o ≥ 1 stopień w skali Ashwortha w 12 tyg., natomiast wykazano takie różnice na korzyść ocenianej interwencji w podgrupie pacjentów w cięższym stanie (≥ 3 punkty w skali Ashworth). Zastosowanie w tych badaniach różnych skal do oceny napięcia mięśniowego nie ma większego znaczenia, gdyż od 2 stopnia są one podobnie definiowane. Struktura modelu nie pozwala na przetestowanie danych z tego badania, gdyż są one dostępne jedynie dla 12 tygodnia. Natomiast w badaniu REFLEX (abstrakt), z którego zaczerpnięto dane dla użyteczności, podano informacje o odsetkach pacjentów z odpowiedziami w okresie 2-12 tyg., w związku z czym możliwe było ich przetestowanie (patrz roz. 5.3.4. niniejszej AWA), mając na uwadze ograniczenia niniejszego badania. Warto przy tym zwrócić uwagę, że dane z badania Kaji 2010 i REFLEX mogą nie odzwierciedlać efektu zdrowotnego dla leczenia standardowego w rzeczywistej praktyce klinicznej ze względu na efekt placebo opisany w roz. 4.3. niniejszej AWA.

W analizie wnioskodawcy poinformowano, że wartości użyteczności przyjęto na podstawie nieopublikowanych danych z badania REFLEX. Jednak wg niniejszych danych, dostarczonych do Agencji przez wnioskodawcę, wynika, że pacjenci odpowiadający na leczenie (wzrost ≥ 1 wg MAS) mają średnią użyteczność wynoszącą 0,51 w 12 tyg., a nie jak przyjęto w analizie wnioskodawcy – 0,55. Ponadto w analizie wnioskodawcy podano, że wartość spadku spastyczności o ≥ 1 pkt. w skali MAS, jest związany ze wzrostem użyteczności o 0,079, natomiast na podstawie analizy dostarczonych danych jest to wzrost o 0,04. W związku z przedstawionymi rozbieżnościami analityk Agencji uwzględnił ww. wartość użyteczności w oszacowaniach własnych (patrz roz. 5.3.4. niniejszej AWA).

Warto też mieć na uwadze, że badanie REFLEX przeprowadzono wśród populacji dorosłych pacjentów ze spastycznością dolnej kończyny – kostki ≥ 3 stopnia wg MAS po udarze, który miał miejsce ≥ 3 miesiące przed skriningiem, czyli w stopniu ciężkości podobnym jak w badaniu Kaji 2010. W badaniu tym pacjenci otrzymywali dawkę 300-400 j. toksyny botulinowej typu A (nie podano informacji ilu pacjentów przyjęło dodatkową dawkę), natomiast projekt programu lekowego zakłada maksymalną możliwą dawkę wynoszącą 300 j.

Zużycie zasobów określono m.in. na podstawie ankiety eksperckiej. Warto jednak zauważyć, że pomimo przeprowadzenia jej wśród 8 ekspertów (dostarczone do Agencji wyniki ankiety zawierały opinie 7 ekspertów), niektóre pytania pozostały bez odpowiedzi lub odpowiedzieli na nie tylko niektórzy. W związku z czym niekiedy skutkowało to przyjęciem założenia na podstawie mniejszej liczby opinii, np. częstość monitorowania stanu zdrowia poza programem w okresie 4 miesięcy przyjęto wg opinii tylko 1 eksperta (opinię drugiego eksperta testowano w analizie wrażliwości, a trzeciego – pominięto).

Ponadto trzeba mieć na uwadze, że wnioskowana cena produktu leczniczego Botox

⁶ W grupie toksyny botulinowej typu A mniejszy odsetek pacjentów przyjmował dodatkowe leki i/lub w mniejszej dawce bądź wcale ich nie przyjmował w porównaniu z grupą leczenia standardowego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy nie podano informacji o przeprowadzeniu jakiegokolwiek walidacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w użytych formułach. Niniejszy błąd polegał na odniesieniu się do niewłaściwej komórki przy wyliczaniu zdyskontowanych kosztów leczenia standardowego, co wpływało na zawyżenie kosztów tego leczenia (o 4,8% w 2-letnim horyzoncie i 9% w 4-letnim horyzoncie) oraz nieznaczny wzrost ICUR (o 0,2-1% w zależności od perspektywy i horyzontu czasowego w porównaniu do podstawowych oszacowań wnioskodawcy). Poprawione wyniki przedstawiono w roz. 5.2. niniejszej AWA.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono dodatkowe obliczenia analityka Agencji polegające na zmianie danych i założeń przyjętych w analizie wnioskodawcy, które wynikały z ich niepewności lub dostępności alternatywnych wartości (omówiono w roz. 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA). W obliczeniach własnych, przy użyciu modelu wnioskodawcy, testowano następujące parametry: inkrement spadku spastyczności o ≥ 1 pkt. w skali MAS wg niepublikowanych danych dostarczonych do Agencji z badania REFLEX (stan zdrowia: odpowiedź na leczenie o ≥ 1 pkt w skali MAS wyniósł 0,51), uwzględnienie kosztu produktu leczniczego Botox i kosztu jego podania w stanie trwałej odpowiedzi oraz odsetki pacjentów z odpowiedzią i bez odpowiedzi w grupie leczonej toksyną botulinową typu A i w grupie leczenia standardowego na podstawie danych z abstraktu REFLEX.

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej – obliczenia analityka Agencji

Parametry	Horyzont czasowy	Perspektywa	
		NFZ	wspólna
		ICUR (zł/QALY)	
Uwzględnienie inkrementu spadku spastyczności o ≥ 1 pkt. w skali MAS – 0,04 (wg danych niepubl kowanych REFLEX)	2 lata	651 312,59 / [redacted]	630 557,54 / [redacted]
	4 lata	602 231,15 / [redacted]	579 820,11 / [redacted]
Uwzględnienie podania produktu Botox w stanie ODP	2 lata	454 270,20 / [redacted]	443 746,52 / [redacted]
	4 lata	429 838,37 / [redacted]	418 475,03 / [redacted]
Uwzględnienie pacjentów odpowiadających/ nieodpowiadających z badania REFLEX	2 lata	573 602,59 / [redacted]	554 211,10 / [redacted]
	4 lata	505 393,38 / [redacted]	482 771,09 / [redacted]

*bez RSS / z RSS.

Zmiana ww. parametrów powodowała wzrost współczynnika ICUR w porównaniu z analizą podstawową o 97,2% przy zmianie inkrementu spadku spastyczności o ≥ 1 punkt w skali MAS, oszacowanego na podstawie dostarczonych przez wnioskodawcę danych nieopublikowanych z badania REFLEX, o 37,6-42,3% przy uwzględnieniu podawania produktu leczniczego Botox także w stanie trwałej odpowiedzi oraz o 64,2-73,7% w przypadku zaczerpnięcia danych dotyczących skuteczności z badania REFLEX, w zależności od perspektywy i horyzontu czasowego.

5.4. Komentarz Agencji

Autorzy AE wnioskodawcy odnaleźli 2 badania ekonomiczne (w tym 1 dostępne w postaci abstraktu). W wyniku przeszukania własnego analityka Agencji (w dniu 21.06.2016 r.) nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii lekowej.

W publikacji Doan 2013 w 5-letnim horyzoncie czasowym ICUR dla toksyny botulinowej typu A ze standardowym postępowaniem w porównaniu do standardowego postępowania wyniósł 10 271 £/QALY

na pacjenta ze spastycznością kończyny górnej z powodu udaru. Stosowanie toksyny botulinowej typu A ze standardowym postępowaniem w porównaniu z samym tym postępowaniem było droższe (o 1 099 £) i skuteczniejsze (o 0,107 QALY) z perspektywy szkodliwego płatnika. Z perspektywy społecznej całkowite koszty ocenianej interwencji były niższe (inkrementalnie: -1899 £) przy wyższym QALY (inkrementalnie: 0,107). Do oszacowania efektów zdrowotnych wykorzystano dane literaturowe (Brashear 2002 i Gordon 2004), podobnie jak do zużycia zasobów (badanie BoTULS). W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy miało skrócenie horyzontu czasowego do 1 roku (wzrost ICUR o 84,3%).

W abstrakcie Wallesch 1997 w rocznym horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności na dorosłego pacjenta ze spastycznością ręki i/lub nogi po udarze podczas stosowania toksyny botulinowej typu A (nie określono preparatu) z fizjoterapią w porównaniu do fizjoterapii wyniósł 3 088 marek niemieckich (DM) za każdą jednostkę poprawy mierzonej w skali Ashwortha. Stosowanie toksyny botulinowej typu A z fizjoterapią w porównaniu z samą fizjoterapią było droższe (o 1 501 DM) i skuteczniejsze (o 0,486). Do oszacowania efektów zdrowotnych wykorzystano dane literaturowe i opinie ekspertów, które posłużyły również do wskazania zużycia zasobów. W odróżnieniu od analizy wnioskodawcy, w tym badaniu uwzględniono działania niepożądane zarówno w kosztach, jak i efektach.

W związku z powyższym z obu ww. badań wynika, że zastąpienie postępowania standardowego/fizjoterapii toksyną botulinową typu A z tym postępowaniem/fizjoterapią związane jest z dodatkowymi kosztami i dodatkowymi efektami z perspektywy płatnika. Te same wnioski można wyciągnąć z przedstawionej analizy wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) o stosowanie w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej (stopa końsko-szpotawa) w stopniu umiarkowanym lub wyższym.

W analizie uwzględniono perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, NFZ) w czteroletnim horyzoncie czasowym.

Produkt Botox miałby być wydawany bezpłatnie i miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej (1055.2, toksyny botulinowe - 2).

Autorzy AWB wnioskodawcy przedstawili oprócz analizy podstawowej również analizę wariantów skrajnych, w której testowano dawkowanie produktu Botox i prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Założenia scenariuszy obecnych oraz nowych przedstawia Tabela 30.

Oszacowania wykonano w arkuszu kalkulacyjnym w programie MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji kwalifikującej się do objęcia programem „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I16, I63, I69)” założono opierając się na danych ze sprawozdań NFZ dotyczących programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” z roku 2014 i pierwszej połowy 2015 roku oraz opinii ekspertów. Autorzy AWB założyli, że każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie wynosić będzie około 1000 pacjentów. Autorzy AWB wnioskodawcy przyjęli, że liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- zakup produktu Botox,
- podanie produktu Botox w programie lekowym,
- monitorowanie terapii,
- rehabilitacja.

Koszty toksyny botulinowej typu A (bez i z RSS) zostały oszacowane na podstawie danych wnioskodawcy. Koszty podania leku w programie lekowym szacowano na podstawie Zarządzenia nr 85/2015/DGL, a koszty monitorowania na podstawie Zarządzenia nr 109/2015/BP. Koszty rehabilitacji uznano za koszty nieróżniące, mimo to uwzględniono je w analizie. W ramach kosztów rehabilitacji uwzględniono dwie kategorie kosztów:

- opiekę szpitalną tj. pobyt na oddziale rehabilitacji neurologicznej (Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ),
- opiekę ambulatoryjną tj. porady/wizyty w poradni rehabilitacji (Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ).

Dawkę produktu Botox przyjęto w oparciu o opinie ekspertów – 250 j. w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, 200 j. w scenariuszu minimalnym i 300 j. (zalecana/maksymalna dawka jednorazowa w programie lekowym) w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 30. Założenia analizy scenariuszowej [wg tab. 18 AWB wnioskodawcy]

Zmienna	Scenariusz obecny	Scenariusze nowe		
		Minimalny	Najbardziej prawdopodobny	Maksymalny
Liczebność populacji docelowej włączonej do PL	n/d	1000	1000	1000
Dawka preparatu Botox (j.)	n/d	200	250	300
Koszt podania	n/d	104,00 zł	104,00 zł	104,00 zł
Koszt monitorowania (na 4-miesięczny cykl)	62,30 zł	62,30 zł	62,30 zł	62,30 zł
Przerwanie leczenia	n/d	jak w analizie ekonomicznej – scenariusz podst.	jak w analizie ekonomicznej – scenariusz podst.	brak

Tabela 31. Założenia analizy scenariuszowej – liczba podań/pacjenta [wg tab. 19 AWB wnioskodawcy]

Cykl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Wariant minimalny/ najbardziej prawdopodobny	1	0,54	0,62	0,54	0,50	0,46	0,43	0,39	0,36	0,33	0,31	0,28
Wariant maksymalny	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji [wg tab. 18 AWB wnioskodawcy]

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5530 (610–15 880)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	200–250			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	1000	1000	1000	1000

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [wg tab. 20, 21 AWB wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszt produktu Botox	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszt podania leczenia	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszt monitorowania	97 633	198 700	278 637	341 088	97 633	198 700	278 637	341 088
Koszt rehabilitacji	2 219 946	4 517 988	6 335 585	7 755 563	2 219 946	4 517 988	6 335 585	7 755 563
Koszty sumaryczne	2 317 578	4 716 688	6 614 222	8 096 651	2 317 578	4 716 688	6 614 222	8 096 651
Scenariusz nowy								
Koszt produktu Botox	3 909 691	7 956 924	11 158 014	13 658 830				
Koszt podania leczenia	162 982	331 698	465 141	569 392	162 982	331 698	465 141	569 392
Koszt monitorowania	97 633	198 700	278 637	341 088	97 633	198 700	278 637	341 088
Koszt rehabilitacji	2 219 946	4 517 988	6 335 585	7 755 563	2 219 946	4 517 988	6 335 585	7 755 563
Koszty sumaryczne	6 390 252	13 005 310	18 237 377	22 324 872				
Koszty inkrementalne								
Koszt produktu Botox	3 909 691	7 956 924	11 158 014	13 658 830				
Koszt podania leczenia	162 982	331 698	465 141	569 392	162 982	331 698	465 141	569 392

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszt monitorowania	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszt rehabilitacji	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	4 072 674	8 288 622	11 623 154	14 228 221				

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Botox we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ w wysokości 4,07 mln zł w I roku, 8,29 mln zł w II roku, 11,62 mln zł w III roku i 14,23 mln zł w IV roku bez uwzględnienia RSS oraz [] zł w I roku, [] zł w II roku, [] zł w III roku i [] zł w IV roku z uwzględnieniem RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenie dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na danych ze sprawozdań NFZ dotyczących programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz opinii ekspertów. Należy zwrócić uwagę na niepewność oszacowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Powołano się na maksymalny czas leczenia w proponowanym programie lekowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto założenie o przejęciu przez wnioskowaną technologię 100% rynku, co wydaje się zasadne w sytuacji gdy jest ona terapią dodaną do standardowego leczenia (rehabilitacji) oraz brak jest innych leków refundowanych w przedmiotowym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie wiadomo, gdyż dane udostępnione przez NFZ dotyczą szerszej populacji pacjentów niż ta zawierająca się we wnioskowanym wskazaniu. Dane te odnoszą się do populacji z konkretnymi rozpoznaniem wg ICD-10, a bardziej szczegółowe dane niezbędne do zawężenia populacji do populacji wnioskowanej nie są dostępne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczby opakowań leków dla wnioskowanej populacji pacjentów są niższe niż zadeklarowana we wniosku wielkości dostaw dla pierwszego i drugiego roku objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być refundowany w ramach programu lekowego, stąd zerowa odpłatność dla pacjenta jest właściwa.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	nd	Lek znajduje się w istniejącej grupie limitowej (1055.2, toksyny botulinowe - 2).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model jest skonstruowany prawidłowo, a dane kosztowe są aktualne.

Istnieją jednak wątpliwości związane z przyjęciem przez autorów AWB wnioskodawcy dawki 250 j. w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym. Zgodnie z ChPL Botox zalecane jest natychmiastowe wykorzystanie produktu po rekonstytucji, a pozostałości niewykorzystanego roztworu należy zniszczyć (jeżeli produkt nie jest zużyty natychmiast po rekonstytucji, personel medyczny jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania, które nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8°C). Przedmiotem wniosku jest produkt Botox o zawartości 100 j., zatem w przypadku stosowania dawki 250 j. w praktyce używane byłyby 3 fiołki po 100 j. Wydaje się zatem, że w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym powinna zostać przyjęta dawka 300 j. Ponadto dawka 300 j. została wskazana przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję jako średnia dawka stosowana w przedmiotowym wskazaniu oraz jest dawką rekomendowaną w projekcie programu lekowego.

Niepewność dotyczy też rzeczywistej liczby pacjentów, która będzie się kwalifikować do leczenia, a także przyrostu tych pacjentów w kolejnych latach finansowania tej technologii lekowej. Wartości podane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję (patrz Tabela 6 niniejszej AWA), są dużo wyższe niż te uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Kolejne niepewności związane są z założeniami autorów AWB wnioskodawcy dotyczącymi kosztów monitorowania leczenia. Pytanie do ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę dotyczące częstości wykonywania procedury W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o numerze 5.30.00.0000012 dotyczyło pacjentów, którzy nie otrzymują toksyny botulinowej w programie lekowym. Odpowiedź wskazująca na wykonywanie jednej ww. procedury na cztery miesiące została udzielona przez jednego eksperta⁷. Ponadto czterech z siedmiu⁸ ekspertów nie udzieliło żadnej odpowiedzi na to pytanie.

Ponadto w AWB wnioskodawcy przyjęto prawdopodobieństwa przerwania leczenia wykorzystane w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej, oszacowane przy założeniu, że „nie podaje się kolejnych dawek toksyny botulinowej typu A u chorych, którzy utrzymali odpowiedź na poprzednie podanie”, czyli w stanie „trwałej odpowiedzi”. Niepewności związane z tym założeniem testowano w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA. Warto także zwrócić uwagę, że prawdopodobieństwa przerwania leczenia w czteroletnim horyzoncie czasowym oszacowano na podstawie krótkoterminowych danych z badania Kaji 2010 (wyniki po 1. podaniu), danych z ankiety eksperckiej wnioskodawcy oraz założeń wnioskodawcy, co jest istotnym ograniczeniem.

W AWB wnioskodawcy nie odniesiono się do kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 35. Wyniki wariantów skrajnych [wg tab. 22, 23 AWB wnioskodawcy]

Wariant	Testowany parametr (wartość)	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
		I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Wariant podstawowy		4 072 674	8 288 622	11 623 154	14 228 221				
Wariant minimalny	dawka 200 j.	3 290 735	6 697 237	9 391 552	11 496 456				

⁷ Drugi ekspert wskazał wykonywanie 2 procedur na 4 miesiące, a kolejny na wykonywanie 30 procedur/4 miesiące pacjentów z utrzymującą się redukcją spastyčnosti i 25 procedur/4 miesiące u pacjentów z brakiem redukcji spastyčnosti.

⁸ Autorzy ABW podają, że w spotkaniu ekspertów wzięło udział 8 osób, jednakże przedstawiono wyniki ankiety dla 7 osób.

Wariant	Testowany parametr	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
Wariant maksymalny	dawka 300 j, brak zgonów i przerywania leczenia	6 195 520	15 488 800	24 782 080	34 075 360				

W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne w każdym roku są niższe w stosunku do wariantu podstawowego o 19,2% bez uwzględnienia RSS i o [] przy uwzględnieniu RSS. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne są wyższe, w zależności od roku, w stosunku do wariantu podstawowego o 52–139% bez uwzględnienia RSS i o [] przy uwzględnieniu RSS.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnościami założeń, uwzględnionych w modelu finansowym wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne polegające na:

- zmianie prawdopodobieństwa przerwania leczenia, oszacowanego przy uwzględnieniu podawania produktu leczniczego Botox także w stanie trwałej odpowiedzi,
- zmianie dawki produktu Botox na 300 j. (przy prawdopodobieństwie przerwania leczenia z analizy podstawowej wnioskodawcy).

Tabela 36. Wyniki oszacowań własnych Agencji [wg tab. 22, 23 AWB wnioskodawcy]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Wariant podstawowy	4 072 674	8 288 622	11 623 154	14 228 221				
Uwzględnienie podania produktu Botox w stanie ODP	5 024 081	11 307 328	16 205 315	20 032 658				
Dawka 300 j.	4 887 208	9 946 346	13 947 785	17 073 866				

W wariantcie uwzględniającym prawdopodobieństwo przerwania leczenia, oszacowanym przy założeniu, że podanie produktu Botox podawany jest także w stanie trwałej odpowiedzi koszty inkrementalne wzrosły, w zależności od roku, w stosunku do wariantu podstawowego o [] zarówno przy uwzględnieniu jak i bez uwzględniania RSS.

W wariantcie z dawką produktu Botox wynoszącą 300 j. koszty inkrementalne wzrosły w stosunku do wariantu podstawowego o [] w każdym roku analizy, zarówno przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględniania RSS.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Botox we wnioskowanym wskazaniu związane będzie z dodatkowymi kosztami dla NFZ. Warto zwrócić uwagę na niepewność oszacowań dotyczących populacji pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana technologia.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna (AR) ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z objęciem finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu chorych ze spastycznością kończyny dolnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego.

W AR wnioskodawcy zaproponowano wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) dostępnego w ramach programu lekowego, co spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie. Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji (28 sierpnia 2015 r.), w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2016 r.

Zgodnie z m.in. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji, urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

Obliczenia oparto o dane z komunikatów DGL z okresu I–IX 2015 r. Autorzy AR wnioskodawcy założyli, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach.

Według AR wnioskodawcy wdrożenie ww. rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: **38,30 mln zł.** Rocznie.

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli skompensować wydatki NFZ związane z poszerzeniem refundacji produktu leczniczego Botox w ramach wnioskowanego programu lekowego.

8. Uwagi do zapisów Programu Lekowego

Uwagi wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Opinia m.in. Danuty Ryglewicz

„Warunki i wymogi podczas kwalifikacji do leczenia oraz w ramach monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa zapisane w programie uważam, że są słuszne.

Uważam, że ocena skuteczności leczenia powinna być oparta o dynamikę stanu klinicznego.”

Uwagi analityków Agencji

Rozbieżności między dostępnymi dowodami naukowymi, a projektem programu lekowego omówiono w roz. 4.1.3.2., 5.3.1., 5.3.2 niniejszej AWA. Dodatkowe uwagi dotyczące zapisów proponowanego programu lekowego są następujące:

- wg programu tego, zarówno przy kwalifikacji, jak i na wizytach monitorujących, lekarz prowadzący ma w sposób opisowy oceniać czynności stania i chodu pacjenta. Sposób opisowy takiej oceny nie jest zasadny z metodologicznego punktu widzenia, ponieważ na podstawie tylko opisu tekstowego trudno wywnioskować jednoznacznie o poprawie, stabilizacji czy pogorszeniu przedmiotowych czynności – jest zbyt subiektywny. Zasadniejsze byłoby wymaganie oceny stania i chodu pacjenta z zastosowaniem odpowiednich skal – w wyszukanych i przedstawionych powyżej badaniach chód oceniano m.in. stosując skalę PRS oceniającą jego jakość czy mierząc szybkość pokonywania przez pacjenta 10 m.
- analizując zapisy przedmiotowego programu można wywnioskować, że główny nacisk kładzie się w nim na zmniejszenie napięcia mięśniowego – pacjenta uważa się w nim za odpowiadającego na leczenie, gdy po podaniu dwóch kolejnych dawek leku doszło u niego do spadku napięcia mięśniowego o min. 1 punkt w skali MAS względem wartości wejściowych. Brak jest wobec tego wymogu poprawy czynności chodzenia – jego jakości i szybkości, czy zmniejszenia bólu w dotkniętej zmianami kończynie, co w kontekście rozpatrywanej jednostki chorobowej powinno być istotnym celem terapeutycznym. Sam ChPL Botox stwierdza, że „produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany w leczeniu ogniskowej spastyczności stawu skokowego u dorosłych pacjentów po udarze, jeżeli nie oczekuje się aby zmniejszenie napięcia mięśni mogło spowodować poprawę czynności (m.in. poprawę chodu), lub poprawę objawów podmiotowych (m.in. zmniejszenie bólu) lub ułatwienie opieki nad pacjentem.” (ChPL Botox) Wobec powyższego zasadne jest umieszczenie w definicji pacjenta odpowiadającego na leczenie parametrów poprawy chodzenia i odczuwania bólu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Botox we wskazaniu leczenia spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.06.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych botulinum toxin i Botox. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na niepewne korzyści kliniczne. W przypadku dwóch rekomendacji negatywnych decyzja była wynikiem braku złożenia wniosku refundacyjnego, a trzeciej – niewystarczających dowodów naukowych i niepewnością oszacowań. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Botox

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014	Poudarowa spastyczność kończyny dolnej.	Produkt Botox nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland ze względu na brak złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.
AWMSG 2014	Poudarowa spastyczność kończyny dolnej.	Produkt Botox nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Wales ze względu na brak złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.
PBAC 2008	Poudarowa spastyczność kończyny dolnej w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej lub jako terapia dodana do fizjoterapii.	PBAC nie zaleca wpisania na listę preparatu Botox. Dowody naukowe na skuteczność preparatu zostały uznane za niewystarczające, a wyniki analizy użyteczności kosztów obarczone są dużą niepewnością.
HAS 2006	Leczenie objawowe spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej (nadaktywność mięśniowa).	Agencja rekomendowała umieszczenie leku na liście leków zaakceptowanych do stosowania mimo tego, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania terapii są niejasne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak danych	nie dotyczy	brak danych
Belgia	brak danych	nie dotyczy	brak danych
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak danych	nie dotyczy	brak danych
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	nie dotyczy	brak danych
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	brak danych	nie dotyczy	brak danych
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy	brak danych
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	100%	nie dotyczy	brak danych
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak danych	nie dotyczy	brak danych
Włochy	100%	nie dotyczy	brak danych

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Botox jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Wnioskodawca nie dostarczył danych dotyczących instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 39. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
	„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na fakt, że miejscowe podawanie toksyny botulinowej typu A jest skutecznym narzędziem w obniżaniu napięcia mięśniowego w obrębie mięśni podudzia u chorych po przebytych udarze mózgu, co pozwala na poprawę ruchomości biernej w stawach tej kończyny.”	„Nie dotyczy”	„Leczenie powinno być finansowane ze środków publicznych, przynajmniej w okresie czteroletnim i łączone z różnymi formami usprawniania, co zostało potwierdzone w licznych badaniach klinicznych poświęconych temu zagadnieniu.”
Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	„FDA na początku 2016 roku dopuściła stosowanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej. Decyzja była oparta na wynikach dużych, wielośrodkowych badań 3-ciej fazy z podwójnie ślełą próbą, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania toksyny botulinowej u chorych po udarze.”	„Nie ma żadnych merytorycznych danych uzasadniających brak finansowania.”	„Toksyna botulinowa jak wynika z randomizowanych badań jest skuteczną metodą leczenia spastyczności kończyny dolnej u chorych po udarze mózgu, jest skutecznym narzędziem obniżania napięcia mięśniowego w zakresie mięśni podudzia u chorych po przebytych udarze mózgu oraz poprawy ruchomości biernej w obrębie stawów kończyny dolnej u chorych po przebytych udarze mózgu. Zastosowanie toksyny botulinowej ułatwia proces rehabilitacji, zmniejsza ryzyko rozwoju przykurczów oraz przyczynia się do zmniejszenia dolegliwości bólowych. W wielu krajach leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze jest leczeniem refundowanym.”

Wszyscy eksperci ankietowani przez Agencję odpowiadają się za finansowaniem toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej. Eksperti wskazują na skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii od stowarzyszenia pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Oceniany wniosek dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, EAN: 5909990674817, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Problem zdrowotny

Stopa końsko-szpotawa jest stanem nadmiernego napięcia mięśniowego wraz ze zwiększonym przykurczem w obrębie ścięgien. Polega na wygięciu stopy i kostki w sposób podeszwowy i odwróceniu ich przyśrodkowo wraz z zagięciem palców (mięśnie, których nadmierne napięcie powoduje takie ustawienie stopy, zlokalizowane są w obrębie łydki). Najistotniejszą konsekwencją takiego stanu jest ograniczenie zakresu ruchów, niewłaściwa postawa ciała, a także ból i skurcze, co prowadzi do pogorszenia mobilności chorego i jego samowystarczalności. Stopa końsko-szpotawa jest najczęstszą postacią spastyczności kończyny dolnej powstałej na skutek udaru.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako alternatywna technologie medyczna wskazał rehabilitację oraz, ze względu na brak innych technologii opcjonalnych, placebo. Z wyborem takim zgadzają się analitycy Agencji.

Dostępne dowody

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, w tym 3 badania porównujące Botox z placebo – badania Kaji 2010, Dunne 2012 oraz Tao 2015 i 1 badanie porównujące Botox z fizykoterapią – badanie Picelli 2014. Dodatkowo, w ramach uzupełnień, wnioskodawca przedstawił wyniki badania Ward 2014 (analiza w podgrupach).

Badanie Kaji 2010, zgodnie z ChPL Botox, było badaniem rejestracyjnym na terenie Polski (narodowa procedura rejestracyjna). Jednocześnie było to największe populacyjnie badanie ze wszystkich zidentyfikowanych przez wnioskodawcę i dostarczające najadekwatniejszych danych w kontekście proponowanego programu lekowego. Wobec powyższego badanie Kaji 2010 zdaniem analityków Agencji powinno być głównym badaniem niniejszej analizy, badania pozostałe posłużą jako informacje dodatkowe.

W toku przeprowadzania analizy weryfikacyjnej analitycy Agencji wyszukali informacje na temat jednego dodatkowego RCT spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy, które nie zostało w niej opisane ze względu na datę publikacji wyników – badanie NCT01575054 (REFLEX). W badaniu tym, oprócz obowiązkowo nakłuwanych (tych samych co w badaniu Kaji 2010 i w tych samych dawkach) mięśni łydki, możliwe było dodatkowe nastrzykiwanie innych (palucha, palców i uda), jeśli w opinii lekarza było to zasadne. Jakkolwiek, badanie NCT01575054 jest istotne w rozpatrywanym problemie ze względu na fakt, że w przeciwieństwie do badania Kaji 2010 prowadzonego tylko w Japonii, toczyło się w kilku krajach zamieszkałych przez rasę kaukaską, w tym co istotne – w Polsce (inne kraje to: USA, Kanada, Czechy, Niemcy, Węgry, Rosja, Wielka Brytania, Korea). Poza tym, badanie NCT01575054 było o wiele liczniejsze populacyjnie od badania Kaji 2010 (włączyło łącznie 468 pacjentów, w czasie gdy badanie Kaji 2010 – 120), było też prowadzone w bardzo nieodległym czasie – zakończyło się w lipcu 2015 roku, w czasie gdy badanie Kaji 2010 – w kwietniu 2008 roku, zatem dostarcza aktualniejszych danych jeśli chodzi m.in. o sposób leczenia pacjentów z przebyłym udarem. Jego ograniczeniem jest natomiast brak ostatecznych wyników, w tym opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej.

Skuteczność

W badaniu Kaji 2010, w jego zaślepionej fazie, pierwszorzędnym punktem końcowym było pole pod krzywą (AUC) zmian względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 12 tygodnia. W badaniu wykazano, że różnica pomiędzy powyższymi wartościami średnimi AUC między grupą badaną i kontrolną wyniosła -3,428 (95% CI: -5,841; -1,016) na korzyść grupy Botoxu i była istotna statystycznie ($p=0,006$). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych w odniesieniu do oceny spastyczności w skali MAS dla kostki w grupie Botoxu wykazano istotnie statystycznie większy niż w grupie PLC spadek względem wartości wejściowych w tygodniu 4, 6 i 8. W pierwszym i ostatnim punkcie pomiarowym, tj. w 1 i 12 tygodniu, nie wykazano podobnej przewagi. Analogicznie, w 4, 6 i 8 tygodniu, ale nie w 1 i 12, wykazano istotną statystycznie przewagę grupy Botoxu nad grupą PLC w odniesieniu do odsetka osób reagujących, czyli takich, u których

stwierdzono poprawę w skali MAS dla kostki o min. 1 stopień. Ocena w skali CGI tylko w pomiarze wykonanym przez lekarza wykazała przewagę grupy Botoxu nad grupą PLC na poziomie istotności statystycznej i miało to miejsce w 4, 6 i 8, ale nie w 12 tygodniu badania. Analogiczne pomiary w wykonaniu samego pacjenta, a także jego fizjoterapeuty, nie wykazały różnic istotnych statystycznie między grupami w żadnym z ocenianych punktów czasowych. Dodatkowo, w ocenie chodu z zastosowaniem skali PRS B oraz w ocenie szybkości tego chodu nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami badania w jakimkolwiek czasie pomiarów. Po ponownych, 3-krotnych, podaniach Botoxu w fazie odślepienia badania jego działanie utrzymywało się. Jakkolwiek, brak zaślepienia i równoczesnej grupy stosującej ciągle tylko PLC uniemożliwia przeprowadzenie jednoznacznej analizy.

W badaniu NCT01575054 pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 6 tygodnia – wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść Botoxu w powyższym zakresie w porównaniu do grupy PLC. Istotnie statystycznie lepsze wyniki grupa Botoxu uzyskała także w 2 i 4 tygodniu badania. Przewagę na poziomie istotności statystycznej grupy Botoxu nad grupą PLC wykazano także dla drugorzędowego punktu końcowego – oceny ogólnego funkcjonowania w skali CGI w 6 tygodniu. Istotnie statystycznie lepsze wyniki grupa Botoxu uzyskała także w 2 i 4 tygodniu badania. W odniesieniu do reszty punktów końcowych, brak danych o poziomie istotności statystycznej ich oceny porównawczej.

Analizując dostępne wyniki obu badań – Kaji 2010 oraz NCT01575054 – w odniesieniu do poprawy spastyczności w skali MAS dla kostki, głównego kryterium oceny skuteczności wg proponowanego programu lekowego, uwagę zwracają pewne różnice między grupami placebo obu badań. Warto przy tym zwrócić uwagę na znaczny efekt placebo widoczny w obu badaniach, co jest to szczególnie widoczne w badaniu NCT01575054, w którym dodatkowo efekt ten ma podobny przebieg w czasie (tj. zmiany w kolejnych punktach czasowych pomiaru), co efekt stosowania Botoxu. Znaczny efekt placebo widoczny jest także w innych punktach końcowych ocenianych w obu badaniach.

W odniesieniu do badań dodatkowych uwagę zwraca badanie Dunne 2012, w którym analizowano dwie dawki Botoxu: 200 U oraz zgodną z rozpatrywanym wnioskiem refundacyjnym – 300 U i stwierdzono w zakresie skuteczności brak różnic istotnych statystycznie między grupami, co następnie skutkowało przedstawieniem zbiorczo wyników skuteczności dla obu badanych grup Botoxu. Pod znakiem zapytania stawia to zatem konieczność stosowania dawki 300 U Botoxu, skoro równie skuteczna, a prawdopodobnie bezpieczniejsza, może być dawka 200 U.

Bezpieczeństwo

W badaniu Kaji 2010 w jego zaślepienia fazy zdarzenia niepożądane ogółem stwierdzano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (poniżej 50%). W odniesieniu do ciężkich zdarzeń stwierdzono ich częstsze o 7% występowanie w grupie Botoxu w porównaniu do grupy PLC. Wszystkie, oprócz mialgii, zostały ocenione przez lekarzy za niezwiązane z leczeniem i zostały wyleczone.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ocenie lekarza, były ogółem stwierdzane u podobnego odsetka chorych w obu grupach (nieco ponad 10%). Przy poszczególnych zdarzeniach różnice w odsetku osób ich doświadczających nie przekraczały 2%. Wszystkie zdarzenia uznane za związane z leczeniem Botoxem miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W żadnej z grup badania nie zaobserwowano istotnych odchyleń w pomiarach laboratoryjnych, ciśnienia krwi, pulsu czy EKG.

W badaniu Kaji 2010 w jego odślepienia fazy w grupie DB Botox + OL Botox ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzone zostały u 3 pacjentów (6%), a w grupie DB PLC + OL Botox – u 8 pacjentów (14%). Brak danych o wyniku i konsekwencjach tych zdarzeń. W odniesieniu do nieciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u więcej niż 5% pacjentów, w grupie DB Botox + OL Botox stwierdzano je częściej niż w grupie DB PLC + OL Botox – różnica w odsetku pacjentów wyniosła prawie 20%. Wśród nich znacznie, bo ok 3-krotnie, częściej w grupie DB Botox + OL Botox niż w grupie DB PLC + OL Botox obserwowano zapalenia nosogardzieli. W przypadku innych różnice między grupami nie przekraczały 6%.

W badaniu NCT01575054 zdarzenia niepożądane występowały w badaniu rzadko i nie było w ich zakresie większych różnic między grupami (maksymalnie 2%). Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu obserwowano u podobnego odsetka osób w obu grupach – u 10 pacjentów (4,3%) w grupie Botoxu i u 9 pacjentów (4%) w grupie PLC. Nie zaobserwowano przy tym większych różnic między grupami w odniesieniu do poszczególnych SAE – występowały u pojedynczych osób, maksymalnie u 2 na grupę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wykonano analizę kosztów-użyteczności, w której porównano produkt leczniczy Botox stosowany z leczeniem standardowym do leczenia standardowego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej w 2-letnim i 4-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki wnioskodawcy, poprawione o odnaleziony przez analityka Agencji błąd (nieprawidłowo wyliczono zdyskontowany koszt leczenia standardowego) wskazały, że wnioskowana technologia medyczna w porównaniu z komparatorem jest nieopłacalna bez względu na zastosowaną perspektywę, horyzont czasowy czy RSS. Obliczony ICUR dla przedmiotowego porównania wyniósł:

- 330,24 tys. zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS) w 2-letnim horyzoncie oraz 305,36 tys. zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS) w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ,
- 319,72 tys. zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS) w 2-letnim horyzoncie oraz 293,99 tys. zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS) w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej.

Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Botox, była wyższa od wnioskowanej i wyniosła:

- [redacted] w 2-letnim horyzoncie i [redacted] 342,15 zł w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ,
- [redacted] w 2-letnim horyzoncie i [redacted] w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej.

Głównym ograniczeniem założeń modelu wnioskodawcy było przyjęcie niewłaściwej dawki produktu Botox w analizie podstawowej (250 j zamiast 300 j). Wątpliwości dotyczyły pominięcia podawania tego leku w przypadku uzyskania przez pacjenta trwałej odpowiedzi na leczenie czy oszacowanego efektu zdrowotnego z perspektywy wspólnej. Model wnioskodawcy oparto o dane z krótkiego okresu obserwacji oraz o dane dla populacji węższej niż wnioskowana, poza tym niepewne były oszacowania wartości użyteczności stanu zdrowia: odpowiedź na leczenie.

Trzeba mieć na uwadze, że w analizie pominięto koszty rehabilitacji, jako koszty nieróżnicujące porównywane sposoby postępowania, a koszty doustnych leków zwiotczających doliczono jedynie z perspektywy wspólnej, gdyż nie są one obecnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) o stosowanie w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej (stopa końsko-szpotała) w stopniu umiarkowanym lub wyższym. Analiza została wykonana w czteroletnim horyzoncie czasowym. Produkt Botox miałby być wydawany bezpłatnie i miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej (1055.2, toksyny botulinowe - 2).

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Botox we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ w wysokości 4,07 mln zł w I roku, 8,29 mln zł w II roku, 11,62 mln zł w III roku i 14,23 mln zł w IV roku bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, [redacted] w III roku i [redacted] zł w IV roku z uwzględnieniem RSS. Największa niepewność oszacowań dotyczy populacji pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana technologia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według prof. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego ds. neurologii, warunki i wymogi podczas kwalifikacji do leczenia oraz w ramach monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa zapisane w programie są właściwe. Wg eksperta, ocena skuteczności leczenia powinna być oparta o dynamikę stanu klinicznego.

W odniesieniu do dostępnych dowodów w kontekście zapisów proponowanego programu lekowego, wnioskodawca i analitycy Agencji wnieśli kilka uwag. Dotyczą one m.in. różnic w kryteriach włączenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego i kryteriach włączenia do analizowanych badań. Dodatkowo, jako jedno z badań przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym pojawia się test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council, miara ta nie była jednak oceniana w żadnym z włączonych badań. Podobna sytuacja ma miejsce w odniesieniu do oceny stania. Ponadto, zdaniem analityków Agencji, wymóg programu dotyczący wyłącznie opisowego sposobu oceny chodzenia i stania jest niewłaściwy – zaleca się wprowadzenia odpowiednich skal. Zasadne jest także umieszczenie w definicji pacjenta odpowiadającego na leczenie parametrów poprawy chodzenia i odczuwania bólu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na niepewne korzyści kliniczne. W przypadku dwóch rekomendacji negatywnych decyzja była wynikiem braku złożenia wniosku refundacyjnego, a trzeciej – niewystarczających dowodów naukowych i niepewnością oszacowań..


Uwagi dodatkowe

Projekt programu lekowego zakłada możliwość podawania wnioskowanego leku w okresie do 4 lat. Dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu dostępne

są dla krótszego okresu obserwacji – w badaniu głównym Kaji 2010 faza podwójnie zaślepiona wynosiła 12 tygodni, a faza odślepiona – 36 tygodni, a najdłuższym badaniu – Ward 2014 – łączny okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. W dwóch badaniach – Picelli 2014 i Tao 2015 – pacjentom podano tylko jedną dawkę toksyny botulinowej typu A.

13. Źródła

Badania pierwotne	
Kaji 2010	Kaji R et al. GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum Toxin type A in post-stroke Lower Limb Spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol. 2010 Aug;257(8):1330-7.
Clinicaltrials.gov_Kaji 2010	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00460655?term=botox&recr=Completed&rsit=With&type=Intr&intr=botox&age=12&rank=91 (dostęp 22.06.2016)
Dunne 2012	Dunne JW et al. Multicentre Study Group. A prospective, 64ulticenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. Clin Rehabil. 2012 Sep;26(9):787-97.
Tao 2015	Tao W et al. Gait improvement by low-dose Botulinum Toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. J Phys Ther Sci. 2015 Mar;27(3):759-62.
Picelli 2014	Picelli A et al. Efficacy of therapeutic ultrasound and transcutaneous electrical nerve stimulation compared with Botulinum Toxin type A in the treatment of Spastic equinus in adults with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. Top Stroke Rehabil. 2014;21 Suppl 1:S8-16.
Ward 2014	Ward AB et al. BEST Study Group. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). J Rehabil Med. 2014 Jun;46(6):504-13.
Borg 2011	Borg J et al. BEST Study Group. Rationale and design of a 64ulticenter, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. J Rehabil Med. 2011 Jan;43(1):15-22.
Clinicaltrials.gov_NCT01575054	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01575054?sect=X543126 (dostęp 28.06.2016)
Rekomendacje kliniczne	
ESO 2008	Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO). Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457–507.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning A national clinical guideline. June 2010.
NSF 2010	Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.
SfoNZ 2010	New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Mangement 2010. http://www.stroke.org.nz/resources/NZClinicalGuidelinesStrokeManagement2010ActiveContents.pdf
CSS 2010	Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M, Hill MD, Davies-Schinkel C, Singh S, Phillips S, Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. Canadian best practice recommendations for stroke care. Ottawa (ON): Canadian Stroke Network; 2010 Dec 8. P. 99-128.
VA/DoD 2010	VA/DoD clinical practice guideline for the maganement of stroke rehabilitation. Version 2.0 2010. http://www.healthquality.va.gov/stroke/stroke_full_221.pdf
PTN 2012	Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 1 (supl. 1).
Rekomendacje finansowe	
SMC 2014	http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/986_14_botulinum_toxin_type_A_Botox_Non_Submission/botulinum_toxin_type_A_Botox_Non_Submission (dostęp 30.06.2016)
AWMSG 2014	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2540 (dostęp 30.06.2016)
PBAC 2008	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Botulinum_lower_Final_PSD_Allergan.pdf (dostęp 30.06.2016)
HAS 2008	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2914_botox_ang.pdf (dostęp 30.06.2016)
Pozostałe publikacje	
Bohannon 1986	Bohannon RW et al. Interrater of a modiefed Ashworth Scale of muscle spasticity. Phys Ther 1986; 67: 206–207.
ChPL Botox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166 (dostęp 15.06.2016)
CSIOZ	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results (dostęp 15.06.2016)
Doan 2013	Doan QV., et al., Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. European Journal of Neurology 2013, 20: 773–780
Farina 2008	Farina S et al. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. Functional Neurology 2008; 23(2): 87-91
FDA Approval	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/103000Orig1s252ltr.pdf#page=1&zoom=auto.-265,798 (dostęp 20.06.2016)

FDA Labelling	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103000s5252lbl.pdf (dostęp 20.06.2016)
IoU	Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia https://apl.kacje.nfz.gov.pl/umowy/
Koman 1993	Koman LA et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. J Pediatr Orthop. 1993 Jul-Aug;13(4):489-95.
MP	Portal Medycyna Praktyczna http://indeks.mp.pl/
NFZ	Strona Narodowego Funduszu Zdrowia http://www.nfz.gov.pl/
NFZ 79/2014/DGL	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 85/2015/DGL	Zarządzenie Nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NFZ 80/2013/DSOZ	Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
OMZ 23.12.2015	http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/Zalacznik-do-obwieszczenia15672.pdf
OMZ 25.04.2016	http://www.bip.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/2/2016/04/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf
REFLEX	Wein T., et al., OnabotulinumtoxinA Treatment in Adult Patients With Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results From a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial, Presented at the American Academy of Neurology (AAN 2015), April 18–25, 2015, Washington, DC 
Szczeklik 2015	Szczeklik A et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
Wallesch 1997	Wallesch CW., et al., Cost-effectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: a German perspective. European Journal of Neurology 1997; 4(Supplement 2): S53-S57
Wasilewska 2010	Wasilewska L et al. Problemy pielęgnacyjne w opiece nad chorym ze spastycznością. Problemy Pielęgniarstwa 2010; 18 (3): 363–367.

14. Załączniki

Zał. 1. Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015

Zał. 2. Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa, styczeń 2016

Zał. 3. Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], Warszawa, styczeń 2016

Zał. 4. Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED], Warszawa, styczeń 2016