



Rekomendacja nr 39/2016

z dnia 11 lipca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox, toksyna
botulinowa typu A, proszek do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, kod EAN: 5909990674817
w programie lekowym „Leczenie spastyczności kończyny dolnej
po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox)
(ICD- 10 I61, I63, I69)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Botox, toksyna botulinowa typu A, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, kod 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)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono badania cechujące się znaczną heterogenicznością (różnice w zastosowanych dawkach toksyny botulinowej A, czasie trwania obserwacji, różnych punktach końcowych, ich definicjach i odczycie danych, zróżnicowanych populacjach pacjentów), co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy wyników. Badania prowadzono na niewielkich grupach chorych, przy czym najliczniejsze z nich (zakończone w 2008 roku) prowadzono dla populacji azjatyckiej. Ponadto charakterystyka włączonych badań nie jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym i nie pozwala wnioskować o bezpieczeństwie i skuteczności w długim okresie czasu (maksymalny okres obserwacji w badaniach wynosił 52 tygodnie (Ward 2014), podczas gdy zgodnie z wnioskowanym programem pacjent może być leczony w programie lekowym 2 lub 4 lata). Podkreślenia wymaga fakt zaobserwowania znacznego efektu placebo, widocznego w badaniach Kaji 2010 oraz w częściowo dostępnym badaniu NCT01575054, efekt w grupie placebo ma przebieg w czasie podobny jak przy stosowaniu Botoxu. W świetle powyższych ograniczeń zaprezentowane w analizie wyniki nie są przekonujące, a kliniczne korzyści dla pacjenta wątpliwe, pomimo poprawy niektórych wartości pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Podkreślić należy także fakt, że w



badaniach dostępnych w pełnym tekście nie przedstawiano wyników oceny jakości życia pacjentów.

Niezależnie od przyjętego horyzontu czasowego i faktu uwzględnienia lub nie instrumentu podziału ryzyka (RSS), oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo. Jednocześnie analiza wrażliwości wskazała na stabilność wyników, przy czym przy ich interpretacji należy mieć na uwadze czynniki ograniczające wnioskowanie z analizy, obejmujące m.in. zaniżenie jednorazowej liczby jednostek podawanych pacjentowi, czy oparcie modelowania na ograniczonych danych klinicznych i niepewnych założeniach.

Objęcie refundacją produktu Botox we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, wskazuje na zwiększenie wydatków płatnika do poziomu od ok. 4,1 do 14,2 mln zł bez uwzględnienia RSS i [REDAKTOWANE] w zależności od roku analizy, przy czym obliczenia Agencji wykonane w związku z ograniczeniami oszacowań wnioskodawcy wskazują iż obciążenie budżetu płatnika będzie znacznie większe.

Proponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej ocenianej technologii medycznej i nie redukuje ryzyka płatnika związanego z jej finansowaniem.

Jednocześnie Prezes Agencji ma wątpliwości co do proponowanego kształtu programu lekowego.

W projekcie wnioskowanego programu lekowego, w kryteriach odpowiedzi na leczenie, brak jest wymogu zmniejszenia bólu w dotkniętej zmianami kończynie, co w kontekście rozpatrywanej jednostki chorobowej powinno być istotnym celem terapeutycznym.

Zasadnym wydaje się też jednoznaczne skoordynowanie we wnioskowanym programie podania Botoxu z jednoczasową rehabilitacją (według ekspertów „przynajmniej w okresie czteroletnim”) i łączenie z różnymi formami usprawniania, co ułatwia proces rehabilitacji. Brak pełnej koordynacji podania leku i programu rehabilitacji może obniżyć skuteczność interwencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909990674817, do wydawania bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”, w istniejącej grupie limitowej (1055.2 toksyny botulinowe – 2), dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Spastyczność jest stanem nadmiernego napięcia mięśniowego wraz ze zwiększonym przykurczem w obrębie ścięgien. Spastyczność może być wynikiem udaru (ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi). Zwykle występuje wtedy porażenie połowicze - niedowład mięśni charakteryzujący się wiotczeniem albo sztywnieniem mięśni, utrudniając tym samym, bądź całkowicie uniemożliwiając sprawność ruchową chorego.

Najczęstszą postacią spastyczności kończyny dolnej powstałej na skutek udaru jest stopa końsko-szpotawa - zaburzenie polegające na wygięciu stopy i kostki w sposób podeszwowy i odwróceniu ich przyśrodkowo wraz z zagięciem palców.

Najistotniejszą konsekwencją takiego stanu jest ograniczenie zakresu ruchów, utrudnienie prowadzenia fizjoterapii, niewłaściwa postawa ciała, a także ból i skurcze, co prowadzi do pogorszenia mobilności chorego i jego samowystarczalności.

Populacja zgodna z kryteriami kwalifikacji do programu obejmuje pacjentów z wynikiem w zmodyfikowanej skali Ashwortha¹ – MAS \geq 2, co oznacza:

- bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać (MAS=2);
- wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania (MAS=3),
- dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście (MAS=4).

Brak jest danych na temat epidemiologii stopy końsko-szpotawej będącej następstwem udaru mózgu w populacji polskiej. Standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100 000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi ok. 70 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Postępowanie terapeutyczne polega w pierwszej kolejności na rehabilitacji ruchowej obejmującej fizjoterapię, ergoterapię, elektrostymulację, celowany trening i ćwiczenia określonych grup mięśniowych, a także podparcie przy pomocy szyny lub gipsu – indywidualnie dobrane zależnie od potrzeb pacjenta.

Ciężkie postaci spastyczności mięśniowej wymagają doustnego podawania leków rozkurczowych albo przewlekłego podawania leków przez implantowaną pompę. Operacyjne leczenie spastyczności u osób dorosłych przeprowadza się bardzo rzadko.

Zgodnie z polskimi zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi PTN² z 2012 roku w farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się: baklofen, tizanidynę (tizanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym) tolperyzon, rzadko benzodiazepiny. W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. Zgodnie z informacjami dot. przygotowania wytycznych dla ocenianego wskazania, toksyna botulinowa będzie zalecana do stosowania z różnymi formami usprawniania.

W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Żadna z wymienionych substancji nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wnioskodawca, jako technologie alternatywne we wnioskowanym wskazaniu zaproponował rehabilitację oraz, ze względu na brak innych technologii opcjonalnych, placebo (PLC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Botox (BTX), toksyna botulinowa typu A, hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie białka

¹ Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) służy ocenie napięcia mięśni dotkniętych spastycznością i składa się ze stopni: 0, 1, 1+, 2, 3, 4;

² Polskie Towarzystwo Neurologiczne

koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholinylowych 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.

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.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania (ChPL) to ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze.

Wskazanie wnioskowane jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym oraz zapisami proponowanego programu lekowego odnosi się do poudarowej spastyczności kończyny dolnej w postaci stopy końsko-szpotawej w obrębie stawu skokowego (w populacji dorosłych).

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego „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)”, „kryteria kwalifikacji pacjentów do programu obejmują spionizowanych dorosłych pacjentów z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w obrębie stawu skokowego.

Zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej obejmującej staw skokowy wynosi dla jednej kończyny 300 j.

Zalecany czas leczenia w ramach programu to dwa lata. Czas ten może zostać wydłużony, jednak nie więcej niż o kolejne dwa lata (łącznie czas pozostawiania pacjenta w programie nie może przekraczać czterech lat). Leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat (lub do 12 podań w okresie do 4 lat).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do oceny klinicznej produktu leczniczego Botox, toksyna botulinowa typu A, wnioskodawca wykorzystał dane z 5 randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej z placebo (Kaji 2010, Dunne 2012, Tao 2012) i fizykoterapią (Picelli 2014):

- z hipotezą superiority: Dunne 2012, Kaji 2010; (Picelli 2014, Tao 2015, Ward 2014 – brak danych);
- oceną w skali Jadad: 5/5 punktów z wyjątkiem: Picelli 2014 3/5 pkt, Ward 2014 b.d.;

- okresem obserwacji: 12 tygodni (Dunne 2012, Kaji 2010); 90 dni w Picelli 2014 oraz 8 tygodni w Tao 2015, 52 tygodnie w Ward 2014;
- liczbą łączną pacjentów w grupie Botox: 272, w grupie PLC: 237 oraz 20 w grupie fizjoterapii; (Kaji 2010 BTX58/PLC62, Dunne 2012 BTX54/PLC28, Tao 2015 BTX11/PLC12, Ward 2014 BTX139/PLC135, Picelli 2014 10/20).

Ponadto Agencja zidentyfikowała badanie NCT01575054/REFLEX prowadzone między majem 2012 a lipcem 2015 roku z hipotezą superiority, które w odniesieniu do skuteczności przedstawia wyniki adekwatne w kontekście proponowanego programu lekowego (odnośnie spastyczności MAS dla kostki i oceny ogólnego funkcjonowania w skali CGI), które toczyło się m.in. w krajach zamieszkałych przez rasę kaukaską, w tym w Polsce, w łącznej populacji 468 (BTX233/PLC235). W badaniu NCT01575054, oprócz obowiązkowo nakłuwanych (i w tych samych dawkach) mięśni łydki, możliwe było dodatkowe nastrzykiwanie innych (palucha, palców i uda), jeśli w opinii lekarza było to zasadne.

Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy.

Skuteczność

Wyniki badania NCT01575054

W badaniu NCT01575054 pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana względem wartości wejściowej w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 6 tygodnia, gdzie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść Botoxu (Średnia \pm SD dla BTX: $-0,81 \pm 0,874$ vs PLC: $-0,61 \pm 0,835$, $p < 0,05$). 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 CGI³ w 6 tygodniu (Średnia \pm SD $0,86 \pm 0,953$ vs $0,65 \pm 0,902$ $p < 0,05$). Istotnie statystycznie lepsze wyniki grupa Botoxu uzyskała także w 2 i 4 tygodniu badania.

W odniesieniu do reszty punktów końcowych (GAS⁴ w ocenie lekarza w 8 tygodniu – cele czynne, GAS w ocenie lekarza w 8 tygodniu – cele bierne, ból w czasie chodzenia w 6 tygodniu), brak danych o poziomie istotności statystycznej ich oceny porównawczej.

Wyniki badania Kaji 2010 (I faza badania - podwójnie zaślepiena)

Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy Botoxu (BTX) nad grupą placebo (PLC) odnotowano dla:

- różnicy pomiędzy wartościami średnimi AUC (pole pod krzywą zmian względem wartości wejściowej dla spastyczności w skali MAS dla kostki od czasu po podaniu leku do 12 tygodnia), która wyniosła $-3,428$ (95% CI: $-5,841$; $-1,016$);
- spadku oceny spastyczności w skali MAS dla kostki względem wartości wejściowych w tygodniu [średnia \pm odchylenie standardowe (SD)]:
 - 4-tym [BTX: $-0,88 \pm 0,69$ vs PLC: $-0,43 \pm 0,72$, $p < 0,001$],
 - 6-tym [BTX: $-0,91 \pm 0,73$ vs PLC: $-0,47 \pm 0,71$, $p < 0,001$],
 - 8-ym [BTX: $-0,82 \pm 0,66$ vs PLC: $-0,43 \pm 0,68$, $p < 0,001$];
- odsetka osób reagujących na leczenie, tj. z poprawą o min. 1 stopień w skali MAS w tygodniu:

³ Clinical Global Impression (CGI) to skala służąca ocenie ogólnego funkcjonowania odpowiednio wg lekarza, pacjenta i fizjoterapeuty; przybiera wartości od -5 (wynik najgorszy) do 5 (najlepszy).

⁴ 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),

- 4-tym [BTX: 67,9% vs PLC: 30,6%, $p < 0,001$],
- 6-tym [BTX: 68,4% vs PLC: 36,1%, $p < 0,001$],
- 8-ym [BTX: 66,7% vs PLC: 32,8%, $p < 0,001$];
- oceny ogólnego funkcjonowania w skali CGI w pomiarze wykonanym przez lekarza w tygodniu [średnia \pm SD]:
 - 4-tym [BTX: $1,09 \pm 1,25$ vs PLC: $0,64 \pm 1,07$, $p = 0,048$],
 - 6-tym [BTX: $1,21 \pm 1,56$ vs PLC: $0,66 \pm 1,18$, $p < 0,05$],
 - 8-ym [BTX: $1,13 \pm 1,32$ vs PLC: $0,59 \pm 1,23$, $p = 0,016$].

Brak istotności statystycznej zmian wykazano w zakresie:

- oceny spastyczności w skali MAS dla kostki w 1 i 12 tyg. obserwacji,
- odsetka osób reagujących, czyli takich, u których stwierdzono poprawę w skali MAS dla kostki o min. 1 stopień w 1 i 12 tyg. obserwacji,
- oceny ogólnego funkcjonowania w skali CGI w pomiarze wykonanym przez lekarza, w tygodniu 1 i 12,
- oceny ogólnego funkcjonowania w skali CGI w pomiarze wg pacjenta oraz fizjoterapeuty, szybkości chodu (s),
- oceny chodu w skali PRS B we wszystkich punktach pomiarowych.

Na stronie internetowej clinicaltrials były dostępne dane po podaniu 3 dawek Botoxu i na nich podstawie Agencja dokonała przeliczeń porównujących wymienione 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.

Wyniki badania Dunne 2012

Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy Botoxu względem placebo uzyskano w zakresie odsetka osób:

- u których doszło do zmniejszenia częstości skurczy w 12 tygodniu; szansa zmniejszenia skurczy jest dwudziestokrotnie większa w grupie botoxu; [OR (95% CI) 20,63 (4,45; 95,58) $p < 0,001$, RR (95% CI) 4,02 (1,66; 9,75) $p = 0,002$, RD (95% CI) 0,64 (0,41; 0,87) $p < 0,001$];
- z poprawą o min. 1 stopień w hipertonii wg oceny lekarza w 12 tygodniu; szansa poprawy hipertonii jest trzykrotnie większa w grupie botoxu; [OR (95% CI) 3,05 (1,15; 8,07) $p = 0,025$, RR (95% CI) 1,95 (1,03; 3,69) $p = 0,041$, RD (95% CI) 0,26 (0,05; 0,47) $p = 0,015$];

W badaniu nie uzyskano różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie:

- odsetka osób z poprawą o min. 1 stopień w skali MAS dla zginaczy podeszwowych w 12 tygodniu; (wykazano istotną statystycznie różnicę dla podgrupy z ≥ 3 AS).

Wyniki badania Tao 2015

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do:

- wyniku w skali Barthel⁵ po ośmiu tygodniach; różnica średnich (mean difference) uległa poprawie o 15 pkt (MD (95% CI) 15,4 (6,59; 24,21) p<0,001));
- redukcji poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki ocenianej za pomocą elektromiografii
 - po czterech tygodniach ((MD (95% CI) -11 (-17,96; -4,04) p=0,002), po 4 tygodniach poziom spastyczności spadł o 11 punktów;
 - po ośmiu tygodniach ((MD (95% CI) -15,8 (-22,41; -9,19) p<0,001); po 8 tygodniach o poziom spastyczności spadł 16 punktów;
- redukcji wyniku w skali MAS Po 8 tygodniach leczenia (p<0,05);
- parametrów oceny chodu; różnicę średnich wyników na korzyść Botoxu odnotowano w zakresie:
 - długość kroku (cm) MD (95% CI) 33,9 (26,73; 41,07) p<0,001;
 - prędkość (cm/s) MD (95% CI) 23,2 (11,17; 35,23) p<0,001;
 - odległości przebytej w czasie 6 minut (m) MD (95% CI) 76,2 (50,51; 101,89) p<0,001;

Brak istotnych statystycznie różnic skuteczności produktu Botox w porównaniu z placebo odnotowano w odniesieniu do:

- wyniku w skali Barthel po 4 tygodniach;
- wyniku w teście Fugla-Meyera;
- spastyczności ocenianej za pomocą sEMG mięśnia brzuchatego łydki (μ V);
- parametrów oceny chodu: częstotliwość kroczenia (kroki/min).

Wyniki badania Picelli 2014

Wykazano istotnie statystyczną przewagę Botoxu nad zastosowaniem terapii ultradźwiękami i stymulacją nerwów w ramach fizjoterapii: [US (terapeutyczne ultradźwięki) oraz TENS (przezskórna stymulacja nerwów) dla porównań w tygodniach 2-0, 4-0 oraz 12-0 tydzień w zakresie wartości zgięcia grzbietowego w kostce oraz dla porównań 4-0 oraz 12-0 tydzień w zakresie stopnia spastyczności w MAS.

Wyniki badania Ward 2014

Wykonano osobną analizę dla pacjentów, którzy otrzymali iniekcje w 3 mięśnie: mięsień brzuchaty, mięsień płaszczkowaty i mięsień piszczelowy w trakcie zaślepionej fazy badania. Wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Botox nad placebo:

- w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego:
 - liczba pacjentów osiągających podstawowe aktywne funkcjonalne cele po 24 tygodniach (lub 10 tygodni po opcjonalnej drugiej dawce produktu Botox) (p=0,03).
- w zakresie drugorzędowych punktów końcowych:
 - liczba pacjentów osiągających drugorzędowe (aktywne lub pasywne) funkcjonalne cele (62,9% vs 36,4%, p=0,029),

⁵ międzynarodowa skala wykorzystywana do oceny sprawności chorego (od 0 - niezdolność do samoopieki do 100 pkt - samodzielność).

- o liczba pacjentów osiągających 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, $p=0,003$).

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania NCT01575054

Zdarzenia niepożądane oceniane przez 91 dni od nakłucia, występujące u min. 2% pacjentów grupy Botoxu i częstsze niż w grupie PLC w czasie trwania fazy I badania NCT01575054 stanowią:

- ból stawowy - BTX 8 3% vs PLC 2 (1%);
- ból pleców - BTX 6 (3%) vs PLC 4 (2%);
- mialgia - BTX 4 (2%) vs PLC 3 (1%);
- zapalenie górnych dróg oddechowych - BTX 4 (2%) vs PLC 2 (1%);
- ból w miejscu podania - BTX 5 (2%) vs PLC 2 (1%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (*ang. severe adverse events, SAE*) 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.

Wyniki badania Kaji 2010

W badaniu Kaji 2010, w jego pierwszej fazie (zaślepionej), 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 wszystkie, oprócz mialgii, zostały ocenione przez lekarzy za niezwiązane z leczeniem. 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 fazie drugiej badania Kaji 2010 (odsłepionej) w grupie DB (podwójne zaślepienie (*ang. Double Blind*) Botox + OL (odsłepienie (*ang. Open-Label*)) 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.

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%.

Wyniki badania Dunne 2012

W I fazie badania – podwójnie zaślepiena - zaraportowano ogółem 22 nieciężkie zdarzenia niepożądane. Do najczęstszych należały:

- ból w miejscu wstrzyknięcia (grupa Botoxu: u 13% pacjentów vs grupa PLC: u 24% pacjentów),

- drgawki (odpowiednio: 4% vs 7%),
- splątanie (odpowiednio: 4% vs 7%).

Zgłoszono 10 ciężkich zdarzeń niepożądanych. 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).

W II fazie badania – odślepiona - 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),
- ból w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio: 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 niedokrwieny), a jeden – w grupie DB PLC + OL Botox (drugi udar).

ChPL Botox podaje, że w badaniach klinicznych, w których leczono pacjentów z powodu spastyczności kończyn dolnych, częstość zgonów wynosiła 5,9% i 5,3% odpowiednio w grupie Botoxu i PLC.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest ostatecznych wyników badania NCT01575054, w tym opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej;
- heterogeniczność włączonych badań i odmienne raportowanie wyników uniemożliwiają wykonanie metaanaliz (m.in. w zakresie zastosowanych dawek, charakterystyki pacjentów, czasu trwania); (w bad. Dunne 2012 dawkę 300 U BTX otrzymało 90% pacjentów, pozostali dawkę 200U; Tao 2012 i Picelli 2014 dawka BTX 200U);
- badanie Kaji 2010 prowadzono tylko w Japonii i wyniki dotyczą wyłącznie populacji azjatyckiej, możliwe jest ewentualne zróżnicowanie skuteczności terapii w zależności od rasy pacjenta;
- badania włączone do przeglądu wnioskodawcy prowadzono na niewielkich populacjach, wobec czego trudno wyciągać wiarygodne wnioski na tej podstawie w odniesieniu do ogólnej populacji pacjentów z ocenianym wskazaniem;
- do badania Kaji 2010 włączano pacjentów o większym stopniu spastyczności niż opisany w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego (≥ 3 punktów w skali MAS dla zginaczy stawu skokowego);
- nie jest możliwa ocena wyników dla wszystkich okresów obserwacji i punktów końcowych.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- badanie Kaji 2010, na którym oparto analizy zakończono w kwietniu 2008 roku (populacja azjatycka), natomiast aktualnie pojawiły się nowsze dane - obecnie jest dostępna część wyników z badania oczekującego na publikację pełnotekstową NCT01575054 (zakończone w lipcu 2015 r.), (uczestnikiem badania jest populacja polska, przy czym dawkowanie wynosiło 300-400 j.);
- w badaniu Kaji 2010 nakłuwane były tylko mięśnie łydki, natomiast w badaniu NCT01575054, także palucha, palców i uda, jeśli w opinii lekarza było to zasadne, co może to utrudniać interpretację zbiorczą wyników obu w/w badań. Zgodnie z proponowanym programem lekowym, a także ChPL Botox, nakłuwane mają być tylko mięśnie łydki.
- należy 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.
- charakterystyka włączonych badań nie jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym w zakresie:
 - kwalifikacji pacjentów w skali Medical Research Council (MRC), która nie była oceniana w żadnym z włączonych badań, podobnie jak badanie INR dla pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne
 - możliwości przyjęcia pozycji stojącej;
 - okresu od wystąpienia udaru mózgu;
 - wyników w skali MAS włączanych pacjentów.
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono tylko w dwóch badaniach: Kaji 2010 i Dunne 2012; wyniki nieuwzględnionego w analizach wnioskodawcy badania NCT01575054 nie są opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, co ogranicza możliwość pełnej weryfikacji i zestawienia z badaniem Kaji 2010.
- brak danych dla skuteczności długookresowej terapii Botoxem, maksymalny okres obserwacji w badaniach wynosił 52 tygodnie (Ward 2014), podczas gdy pacjent może być leczony w programie lekowym 2 lub 4 lata.
- w dwóch badaniach – Picelli 2014 i Tao 2015 – pacjentom podano tylko jedną dawkę toksyny botulinowej typu A, podczas gdy według projektu programu pacjent może otrzymywać kolejne dawki w odstępach 12 tygodniowych.
- w badaniu Dunne 2012, 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.
- w badaniu Dunne 2012 należy mieć na uwadze częściowo odmienne niż podaje publikacja źródłowa kalkulacje wartości p uzyskane przez Agencję w rezultacie przeprowadzenia przez nią własnych szacowań parametrów OR, RR i RD.
- mimo wskazania przez wnioskodawcę rehabilitacji jako komparatora dla ocenianej interwencji to zaledwie jedno badanie uwzględniało porównanie z terapią z zastosowaniem: ultradźwięków oraz przezskórnej stymulacji nerwów (w pozostałych badaniach wskazano że pacjenci mogli

otrzymywać rehabilitację w obu ramionach, aczkolwiek nie wiadomo, czy rzeczywiście ją otrzymywali), wobec czego wnioskowanie w oparciu o wyniki jednego badania jest ograniczone.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Botox we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów-żyteczności, w której porównano Botox, jako uzupełnienia obecnej praktyki leczenia spastyczności kończyny dolnej, z obecną praktyką leczenia spastyczności kończyny dolnej (rehabilitacja wspomagana farmakoterapią: baklofenem p.o. i tyzanidyną), w dwóch horyzontach czasowych: 2-letnim i 4-letnim, zgodnie z czasem leczenia w projekcie programu lekowego, z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy, która uwzględniała koszty farmakoterapii ponoszonej przez pacjenta. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: substancji czynnych (Botox, baklofen p.o., tyzanidyna); podania leku Botox w programie lekowym; monitorowaniem 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)) oraz kosztów rehabilitacji, jako czynnika nieróżnicującego.

Oszacowany ICUR dla porównania produktu leczniczego Botox z leczeniem standardowym odpowiednio w 2-letnim i 4-letnim horyzoncie czasowym wyniósł:

- z perspektywy NFZ: 330,24 tys. zł/QALY [redacted] zł/QALY z RSS) i 305,36 tys. zł/QALY [redacted] zł/QALY z RSS),

- z perspektywy wspólnej: 319,72 tys. zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS) i 293,99 tys. zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS).

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wskazała, bez względu na perspektywę, horyzont czasowy czy uwzględnienie RSS, uzyskane wartości znajdują się powyżej progu opłacalności.

Przy 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 proggu (3 x PKB), wynosi:

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

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- skuteczność terapii Botoxem w spastyczności poudarowej kończyny dolnej analizowano w zestawieniu z placebo, natomiast efektywność ekonomiczną terapii Botoxem oceniano, jako uzupełnienie obecnej praktyki leczenia spastyczności kończyny dolnej w zestawieniu z obecną praktyką leczenia spastyczności kończyny dolnej (rehabilitacja wspomagana farmakoterapią: baklofenem p.o. i tyzanidyną; wartości efektu zdrowotnego z perspektywy wspólnej są zatem niepewne.
- jako technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wytyczne i eksperci kliniczni wskazują także tolperyzon oraz rzadko benzodiazepiny, które nie zostały uwzględnione w analizie, co miałyby wpływ na wyniki z perspektywy wspólnej;
- założenie o skuteczności leczenia w okresie 4 lat oparte na obserwacjach z 12 tygodni, a także przyjęcie tych wyników na podstawie jednego randomizowanego badania (Kaji 2010) na niskolicznej populacji, do którego włączano pacjentów o teoretycznie większej spastyczności (stopnia >3 wg MAS) niż te opisane w kryteriach włączenia do programu lekowego (≥2 wg MAS); dane wykorzystane w modelu wnioskodawcy są dostępne: dla węższej populacji pacjentów niż ta zgodna z kryteriami selekcji do programu lekowego oraz dla krótszego okresu leczenia niż ten wskazany w projekcie programu lekowego. W związku z powyższym efekty mogą się różnić od tych możliwych do uzyskania w populacji wnioskowanej do objęcia programem lekowym;
- przyjęcie dla produktu leczniczego Botox jednorazowej liczby jednostek wynoszącej 250, co nie jest zgodne z wnioskowanym programem (wg projektu programu lekowego zalecaną/maksymalną dawką jednorazową jest 300 j.) i skutkuje zestawieniem efektów uzyskanych dla dawki 300 j. z kosztami oszacowanymi dla dawki 250 j; w analizie wnioskodawcy nie testowano danych dotyczących skuteczności leczenia w zależności od zastosowanej dawki leku, co argumentowano brakiem stosownych danych;
- przyjęcie wartości użyteczności na podstawie nieopublikowanych dotąd danych z trwającego badania REFLEX (wartości dostarczone przez wnioskodawcę); zastosowana dane dla odpowiedzi na leczenie były inne niż w źródle, co istotnie zmieniało ICUR; stąd Agencja przeprowadziła obliczenia własne;

[redacted] wnioskowana cena produktu leczniczego Botox [redacted]
[redacted]

- 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), co nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistości praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z cięższą spastycznością będących populacją docelową dla wnioskowanego programu lekowego;

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na niepewność założenia wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła oszacowania własne, w których zastosowano alternatywne wartości niepewnych i nierzetelnych danych oraz założono, że pacjent otrzymuje toksynę botulinową typu A w przypadku uzyskania trwałej odpowiedzi testując także 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.

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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych finansowana jest rehabilitacja, która jednak nie zostanie zastąpiona przez produkt leczniczy Botox, gdyż stanowić on będzie jedynie uzupełnienie obecnie stosowanego postępowania. Natomiast spośród substancji wymienianych przez wytyczne żadna nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w związku z powyższym nie ma refundowanego komparatora dla ocenianej technologii i nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii produktem leczniczym Botox (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej (stopa końsko-szpotawa) w stopniu umiarkowanym lub wyższym przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, NFZ) w czteroletnim horyzoncie czasowym.

Wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie 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, określono na poziomie 1000 osób rocznie rozpoczynających terapię. Po 4 latach prowadzenia programu byłyby to 4 tysiące pacjentów.

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.

Objęcie refundacją produktu Botox we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, według wnioskodawcy, 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] zł w I roku, [redacted] zł w II roku, [redacted] zł w III roku i [redacted] zł w IV roku z uwzględnieniem RSS.

W analizie wrażliwości testowano wariant z dawką 300 j (brak zgonów i przerywania leczenia), odpowiadającą dawce w proponowanym programie lekowym. Koszty inkrementalne w tym wariantcie są wyższe, w zależności od roku, w stosunku do wariantu podstawowego o 52–139% bez uwzględnienia RSS i o [redacted] przy uwzględnieniu RSS (od 6 195 520 zł/[redacted] w pierwszym roku do 34 075 360 zł/[redacted] w roku czwartym).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- oszacowanie rozmiaru populacji docelowej; według ekspertów klinicznych populacja chorych z spastycznością uzasadniająca podjęcie leczenia toksyną botulinową wynosi: ok. 3000 rocznie lub według innego eksperta: po 4 latach mogłaby to być populacja ok 15 000-30 000 osób;

- przyjęta wysokość dawki produktu Botox, która w wariantcie podstawowym obliczeń wynosiła 250 j. (analogicznie do analizy ekonomicznej) i odbiega od dawkowania przyjętego w programie lekowym (300 j.), zaniżając tym samym koszty płatnika wykazywane w analizie.

Zastosowanie mają tu także ograniczenia wykazane w ramach analizy ekonomicznej.

Obliczenia własne Agencji

Według obliczeń własnych Agencji w wariantcie uwzględniającym podanie produktu Botox (koszty produktu leczniczego Botox i koszty jego podania) w stanie trwałej odpowiedzi (ODP), koszty inkrementalne wzrosły, w zależności od roku, w stosunku do wariantu podstawowego o 23–41%, zarówno przy uwzględnieniu jak i bez uwzględniania RSS.

W wariantcie z dawką produktu Botox wynoszącą 300 j. (przy prawdopodobieństwie przerwania leczenia z analizy podstawowej), koszty inkrementalne wzrosły w stosunku do wariantu podstawowego o 20% w każdym roku analizy, zarówno przy uwzględnieniu jak i bez uwzględniania RSS.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Botox we wnioskowanym wskazaniu związane będzie z dodatkowymi kosztami dla NFZ.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii, ale nie zapewnia jej efektywności kosztowej. Zasadne jest aby zastosowanie RSS czyniło terapię kosztowo efektywną.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według opinii eksperta klinicznego ocena skuteczności leczenia powinna być oparta o dynamikę stanu klinicznego pacjenta.

- zasadnym wydaje się jednoznaczne skoordynowanie we wnioskowanym programie podania Botoxu z jednoczasową rehabilitacją; według ekspertów „przynajmniej w okresie czteroletnim” i łączone z różnymi formami usprawniania, co ułatwia proces rehabilitacji;
- wg projektu programu, zarówno przy kwalifikacji, jak i na wizytach monitorujących, lekarz prowadzący ma w sposób opisowy oceniać czynności stania i chodu pacjenta; na jego podstawie trudno wywnioskować jednoznacznie o poprawie, stabilizacji czy pogorszeniu przedmiotowych czynności – jest zbyt subiektywny; należałoby wymagać prowadzenie oceny stania i chodu pacjenta z zastosowaniem odpowiednich skal (w analizowanych wyżej badaniach chód oceniano m.in. stosując skalę PRS (ocena jakości i szybkości pokonywania przez pacjenta 10 m)).
- brak w kryteriach odpowiedzi na leczenie wymogu zmniejszenia bólu w dotkniętej zmianami kończynie, co w kontekście rozpatrywanej jednostki chorobowej powinno być istotnym celem terapeutycznym; 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”.

W odpowiedzi na dodatkowe zapytanie zamieszczone w zleceniu Ministra Zdrowia odnośnie długości horyzontu czasowego w badaniach klinicznych dla przedmiotowego wniosku zaznaczyć należy, że dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu dostępne są w badaniu Kaji 2010 dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni (faza podwójnie zaślepiona) oraz 36 tygodni (faza odślepienia). W najdłuższym badaniu Ward 2014 łączny

okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Są to okresy istotnie krótsze niż czas leczenia przewidziany w proponowanym programie lekowym.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie racjonalizacyjnej 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 art. 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 jedyne 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).

Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach.

Wdrożenie ww. rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: 38,30 mln zł. rocznie, co pozwoli skompensować wydatki NFZ związane z poszerzeniem refundacji produktu leczniczego Botox w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów przedstawiających możliwe sposoby postępowania w leczeniu spastyczności poudarowej.

Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) 2012 wskazują, że w farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się: baklofen, tizanidynę. W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. PTN sygnalizuje ukazanie się wkrótce finalnej wersji artykułu „Leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu”, w którym wskazuje się m.in, iż (...) toksyna botulinowa typu A 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 (...), przy czym autorzy zalecają łączenie terapii toksyną botulinową z różnymi formami usprawniania.

Według The European Stroke Organization (ESO) 2008 należy rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne.

Clinical Guidelines for Stroke Management (National Science Foundation, NSF) 2010, New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management (Stroke Foundation of New Zealand, SFoNZ) 2010 u

pacjentów po udarze, którzy doświadczają trwałej umiarkowanej do ciężkiej spastyczności (tzn. spastyczność, która wpływa na aktywność lub higienę osobistą) toksynę botulinową typu A zaleca testować w połączeniu z rehabilitacją, która zawiera stawianie jasnych celów (B); stymulacja elektryczna i/lub biofeedback.

Canadian Stroke Strategy (Best Practices and Standards Writing Group. Canadian best practice recommendations for stroke care) (CSS) 2010. Spastyczność kończyny dolnej po udarze: spastyczność i przykurcze powinny być leczone lub powinno się im zapobiegać przez pozycjonowanie anty-spastyczne, ćwiczenia zwiększające zakres ruchu, rozciąganie i/lub szynowanie. Dla pacjentów po ostrym udarze z ogniskową i objawową uporczywą spastycznością zaleca rozważenie użycia toksyny botulinowej, aby zwiększyć zakres ruchów. Należy rozważyć użycie tizanidyny u pacjentów z uogólnioną spastycznością. Odradzane jest przepisywanie benzodiazepiny podczas okresu zdrowienia po udarze, z powodu możliwych szkodliwych skutków.

Amerykański Department of Defense Veterans Affairs (VA/DoD) clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation VA/DoD 2010 zaleca 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 1 rekomendację negatywną.

W rekomendacji pozytywnej Haute Autorité De Santé (HAS) 2006 (w leczeniu objawowym spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej (nadaktywność mięśniowa)) zwrócono uwagę na niepewne korzyści kliniczne.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2008, nie rekomenduje refundacji produktu Botox w poudarowej spastyczności kończyny dolnej w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej lub jako terapia dodana do fizjoterapii ponieważ dowody naukowe na skuteczność preparatu zostały uznane za niewystarczające, a wyniki analizy użyteczności kosztów obciążone są dużą niepewnością..

W przypadku dwóch rekomendacji negatywnych w poudarowej spastyczności kończyny dolnej (Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014) decyzja była wynikiem braku złożenia wniosku refundacyjnego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Botox jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) Włochy, Portugalia, Niemcy, Francja (w tym w jednym o zbliżonym poziomie PKB do Polski - Portugalii). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Brak danych dotyczących instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.404.2016.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Botox, toksyna botulinowa typu A, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, kod 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)) kod EAN: 5909990674817, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)) kod EAN: 5909990674817, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.
2. 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.