



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Dysport (kompleks neurotoksyny
Clostridium botulinum typ A)
we wskazaniu:
„Leczenie spastyczności kończyny dolnej
po udarze mózgu”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.2.2017

Data ukończenia: 23 listopada 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ipsen Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Limited 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 2016 poz.1764) 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: Ipsen Limited

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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) 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.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHA/ASA | American Heart Association/American Stroke Association |
| AE | Analiza ekonomiczna |
| AKL | Analiza kliniczna |
| AR | Analiza racjonalizacyjna |
| ARAT | Test funkcji kończyny górnej |
| ASH | Skala Ashwortha |
| AWA | Analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB/BIA | Analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BTX | Botox |
| BTXA/BoNT-A | Neurotoksyna botulinowa |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | Cena detaliczna |
| CGI-IS | <i>Clinical Global Imperssion – Improvement Scale</i> |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (<i>confidence interval</i>) |
| CMA | Analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>) |
| CSBPR | Canadian Stroke Best Practice Recommendations |
| CUR | Współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>) |
| CZN | Cena zbytu netto |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DGN | Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>) |
| DYS | Dysport |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |
| ESO | European Stroke Organisation |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GSC | Kompleks mięśni składający się z mięśnia brzuchatego łydki i mięśnia płaszczkowatego (ang. <i>gastrocnemius-soleus complex</i>) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | Iloraz hazardów (<i>hazard ratio</i>) |
| HQO | Health Quality Ontario |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>) |
| IHF | Irish Heart Foundation |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITB | Terapia baklofenem w pompie (Intrathecal baclofen therapy) |

| | |
|--|---|
| ITT | Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>) |
| j. | Jednostka |
| kD | Kilodalton |
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) |
| MAS | Zmodyfikowana skala Ashworth (<i>Modified Ashworth Scale</i>) |
| MD | Różnica średnich (<i>mean difference</i>) |
| MHRA | Medicines & Healthcare products Regulatory Agency |
| MRC | Skala Medical Research Council |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | Nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NSF | National Sanitation Foundation |
| OR | Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>) |
| pCODR | Pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PDS | Skala niepełnosprawności pacjenta (<i>Patient Disability Scale</i>) |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | Produkt krajowy brutto |
| PLC | Placebo |
| PO | Poziom odpłatności |
| PP | Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i>) |
| PRS K | Physician's Rating Scale wg Komana |
| PTN | Polskie Towarzystwo Neurologiczne |
| QALY | Lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| 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) |
| RCP | Royal College of Physicians |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>relative risk, risk ratio</i>) |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>) |
| SFoNZ | Stroke Foundation of New Zealand |
| SIGN | The Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SIS | Skala wpływu poudarowego (<i>Stroke impact scale</i>) |

| | |
|-------------------------------|--|
| 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 |
| TENS | Elektryczna stymulacja łagodzenia bólu |
| TGA | Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (<i>Therapeutic Goods Administration</i>) |
| 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) |
| 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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| VAS | Wizualna skala analogowa |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 14 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 14 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 14 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 16 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 17 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 19 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 20 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 20 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 23 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 24 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 24 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 25 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 25 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 25 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 26 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 32 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 34 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 34 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 34 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 36 |
| 4.2.2. Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa | 37 |
| 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł | 38 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.3.1. | Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 38 |
| 4.2.3.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 38 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 41 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 43 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 43 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 43 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 43 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 44 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 44 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 44 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 44 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 45 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 45 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 46 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 46 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 46 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 46 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 48 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 48 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 48 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 48 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 49 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 50 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 51 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 51 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 52 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 52 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 53 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 54 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 55 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 56 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 58 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 61 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 62 |
| 14. | Źródła..... | 63 |
| 15. | Załączniki..... | 65 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 4.10.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.682.2017.PB.4

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dysport 300 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909991072094
 - Dysport 500 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909990729227
 - Wnioskowane wskazanie:
Spastyczność kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie w ramach programu lekowego
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Dysport 300 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 5909991072094 – ████████ PLN
 - Dysport 500 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 5909991072094 – ████████ PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Limited
190 Bath Road, Slough
Berkshire, SL1 3XE
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Ipsen Limited
190 Bath Road, Slough
Berkshire, SL1 3XE
Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.10.2017, znak PLA.4604.682.2017.PB.4 (data wpływu do AOTMiT 04.10.2017), 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dysport 300 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909991072094,
- Dysport 500 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, EAN: 5909990729227.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.10.2017, znak OT.4331.2.2017.AIS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 2.11.2017 pismem z dnia 31.10.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017.
- Analiza wpływu na budżet z analiza racjonalizacyjną dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2017.

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

| | | |
|---|---|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Dysport 300 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, EAN: 5909991072094, Dysport 500 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, EAN: 5909990729227. | |
| Kod ATC | M03AX01 | |
| Substancja czynna | Toksyna botulinowa typu A (Toxinum botulinicum typum A ad iniectionem) | |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu u dorosłych | |
| Dawkowanie* | Jednostki produktu leczniczego Dysport są swoiste dla tego produktu i nie są tożsame z jednostkami innych produktów zawierających toksynę botulinową. W trakcie pojedynczej sesji leczenia można podawać lek domięśniowo w dawkach do 1500 jednostek. Dawkowanie w pierwszej sesji i w kolejnych sesjach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta w zależności od wielkości, liczby objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni i odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. Dawka całkowita produktu leczniczego nie może jednak przekraczać 1500 jednostek. Generalnie w jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu. | |
| | Mięśnie, w które wykonano wstrzyknięcie | Zalecana dawka produktu Dysport (j.) |
| | Dystalne | |
| | Mięsień płaszczkowy | 300–550 j. |
| | Mięsień brzuchaty łydki: | |
| | głowa przyśrodkowa | 100–450 j. |
| | głowa boczna | 100–450 j. |
| | Mięsień piszczelowy tylny | 100–250 j. |
| | Mięsień zginacz długi palców | 50–200 j. |
| | Mięsień zginacz krótki palców | 50–200 j. |
| | Mięsień zginacz długi palucha | 50–200 j. |
| | Mięsień zginacz krótki palucha | 50–100 j. |
| | Proksymalne | |
| | Mięsień prosty uda | 100–400 j. |
| | Mięśnie kulszowo-goleniowe | 100–400 j. |
| | Mięsień przywodziciel wielki | 100–300 j. |
| | Mięsień przywodziciel długi | 50–150 j. |
| Mięsień przywodziciel krótki | 50–150 j. | |
| Mięsień smukły | 100–200 j. | |
| Mięsień pośladowy wielki | 100–400 j. | |
| Stożek i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia. | | |

| | |
|--|---|
| | <p>Pomimo iż dokładne miejsca wstrzyknięcia można ustalać palpacyjnie, zalecane jest stosowanie technik wspomagających wstrzyknięcia, np. elektromiografię, stymulację elektryczną lub obrazowanie metodą USG, pozwalających na precyzyjne określenie miejsca wstrzyknięcia.</p> <p>Leczenie produktem Dysport należy powtarzać co 12 – 16 tygodni lub rzadziej, zależnie od czasu, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, jednak nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni.</p> |
| Droga podania | Iniekcja domięśniowa |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Kompleks toksyny <i>Clostridium botulinum</i> typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholiny. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholiny. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.</p> <p>Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej i powodując porażenie mięśni.</p> <p>Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową.</p> |

*dotyczy dawkowania w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu spastyczności kończyny dolnej

Źródło: ChPL Dysport

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Dysport 300j.: 2.07.2013, URPL Dysport 500j.: 18.09.1997, URPL |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <ul style="list-style-type: none"> - leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych, - kurczowy kręcz szyi u dorosłych , - kurcz powiek u dorosłych, - połowiczny kurcz twarzy u dorosłych, - spastyczność ogniskowa kończyn górnych u dorosłych, - spastyczność ogniskowa kończyn dolnych u dorosłych, - nadmierna potliwość pach. |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego. |

Źródło: ChPL Dysport

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dysport był do tej pory przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu leczenie poudarowej spastyczności kończyny górnej w 2013 roku. Zarówno Prezes AOTM jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie ww. leku ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Rekomendacje uzasadniono udowodnioną skutecznością terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego oraz odczuwania bólu.

W 2016 roku we wskazaniu leczenia poudarowej spastyczności kończyny dolnej oceniany był konkurencyjny produkt leczniczy Botox, który zarówno od Prezesa AOTMiT jak i Rady Przejrzystości otrzymał rekomendacje negatywne. Uzasadniono je brakiem przekonujących dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|---|
| Produkt leczniczy: Botox we wskazaniu: Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD- 10 I61, I63, I69) | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku | <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN: 5909990674817, we wskazaniu: 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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne badania toksyny botulinowej typu A w poudarowej spastyczności kończyny dolnej różnią się znacznie zastosowanymi dawkami, charakterystyką pacjentów, czasem trwania leczenia oraz terminem i sposobem oceny wyników. W dwóch najistotniejszych badaniach (Kaji 2010, NCT01575054*) odnotowano zmniejszenie spastyczności mierzonej w skali MAS dla kostki – głównego kryterium oceny skuteczności wg proponowanego programu lekowego. Mimo poprawy niektórych wartości pierwszorzędowych i drugorzędowych pomiarów etapowych i końcowych, wyniki leczenia nie są przekonujące ze względu na niepewne korzyści kliniczne, np. brak istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny motorycznej w skali Fugl-Meyer po 8 tygodniach. Zwraca uwagę znaczny efekt placebo widoczny także w innych punktach końcowych. Botox jest lekiem bezpiecznym, a obserwowane zdarzenia niepożądane szybko ustępują. W leczeniu spastyczności kończyny dolnej rekomendacja kanadyjska (CSS 2010) dla osób po ostrym udarze zalecała toksynę botulinową typu A. W polskiej – PTN 2012 – wskazano na brak wystarczających dowodów do sformułowania 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.</p> |
| Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2016 z dnia 11 lipca 2016 r. | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Botox, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD- 10 I61, I63, I69)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Produkt leczniczy: Dysport we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Dysport ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego, który powinien być uzupełniony o: - warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, - dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku. Rada Przejrzystości proponuje włączenie leku Dysport do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował akceptowalny instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i codzienne czynności - skala SIS. Ma udowodnioną znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg. W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> |

| | |
|---|---|
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <ol style="list-style-type: none"> 1) do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria: <ol 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-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego, d) pacjent zdolny do przyjęcia pozycji stojącej; 2) do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: <ol 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; 3) kwalifikacja pacjenta do programu następuje kiedy pacjent ma wyznaczony termin rozpoczęcia rehabilitacji medycznej potwierdzony przez podmiot udzielający świadczeń rehabilitacyjnych; 4) rozpoczęcie rehabilitacji medycznej musi nastąpić najpóźniej do 4 tygodni od podania leku. |
| Określenie czasu leczenia w programie | <p>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).</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłoki.</p> |
| Podawanie leku w ramach programu | <ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat (lub do 12 podań w okresie do 4 lat); 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: <ol 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 (zalecana co najmniej jedna wizyta 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 | <p>1.1 Botulinum A toxin a 100j. (Botox)</p> <p>1) zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej obejmującej staw skokowy wynosi dla jednej kończyny 300 j. podzielonych pomiędzy 3 mięśnie;</p> <p>2) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 300 j. lek podaje się wielopunktowo w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego:</p> <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; <p>3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni.</p> <p>1.2 Botulinum A toxin a 500j.i Botulinum A toxin a 300j. (Dysport)</p> <p>1) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1500 j.;</p> <p>2) lek podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek zgodnych z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) mięsień płaszczkowaty, 300 – 500 j. b) mięsień brzuchaty łydki, głowa przyśrodkowa 100 - 450 j. c) mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 100 - 450 j. d) mięsień piszczelowy tylny, 100 - 250 j. e) mięsień zginacz długi palców, 50 - 200 j. f) mięsień zginacz krótki palców, 50 - 200 j. g) mięsień zginacz długi palucha, 50 - 200j. h) mięsień zginacz krótki palucha, 50 – 100j. <p>3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta – maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni.</p> <p>W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.</p> |
| Badanie przy kwalifikacji | <p>1) badanie neurologiczne:</p> <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; <p>2) u pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne – acenokumarol lub warfarynę, wykonuje się badanie INR (dopuszczalna wartość INR w dniu podania < 2,5).</p> |
| Monitorowanie leczenia | <p>Podczas wizyt kontrolnych, o których mowa w pkt. 3 w kolumnie „Świadczeniobiorcy”, przed podaniem pacjentowi kolejnej dawki leku wykonuje się:</p> <ul 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 Imperssion – 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. |
| Monitorowanie programu | <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |

Skróty: MAS - zmodyfikowana skala Ashwortha

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Dysport, przy czym wskazanie wnioskowane jest węższe od wskazania rejestracyjnego, ponieważ dotyczy leczenia spastyczności

kończyny dolnej spowodowanej udarem mózgu, a wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia spastyczności kończyny dolnej niezależnie od jej etiologii. Dodatkowo Dysport jest zarejestrowany również w leczeniu kurczowego kręczy szyi, kurczu powiek, połowicznego kurczu twarzy, nadmiernej potliwości pach oraz spastyczności kończyn górnych i spastyczności kończyn dolnych u dzieci z porażeniem mózgowym dziecięcym.

We wnioskowanym wskazaniu zarejestrowany i refundowany jest obecnie inny preparat toksyny botulinowej – Botox. Wskazanie rejestracyjne dla tego preparatu różni się nieznacznie od rejestracyjnego wskazania dla leku Dysport, ponieważ doprecyzowano w nim, że dotyczy leczenia poudarowego ogniskowego przykurczu stawu skokowego, a nie całej kończyny dolnej. Jednocześnie w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego doprecyzowano, że zarówno wnioskowany lek jak i Botox mogą być stosowane u pacjentów w spastyczności w okolicach stawu skokowego.

Wnioskodawca wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Dysport w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”. W związku z powyższym treść zaproponowanego programu lekowego jest podobna do obowiązującego, w ramach którego finansowany jest obecnie produkt leczniczy Botox. Dodano jedynie informację o dawkowaniu produktu leczniczego Dysport.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Dysport, będzie od dostępny dla świadczeniobiorców bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z aktualnym poziomem odpłatności komparatorów podanych przez wnioskodawcę.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku Dysport do istniejącej grupy limitowej (1055.3, toksyny botulinowe – 3), w ramach której refundowane są już preparaty Dysport w ramach trzech innych programów lekowych (B.28 - Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3); B.30 - Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80) oraz B.57 - Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)). Kwalifikacja nie wiązałaby się ze zmianą poziomu finansowania wnioskowanego leku, a jedynie z rozszerzeniem zakresu wskazań refundacyjnych o leczenie dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka



W tabeli poniżej zestawiono aktualne i wnioskowane ceny leku Dysport.

| Produkt leczniczy | | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|--|
| Dysport, 300 j. | | | | | | |
| Dysport, 500 j. | | | | | | |

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Stopa końsko-szpotawa (kody ICD-10 I61, I63, I69 dotyczą następstw chorób naczyniowych mózgu) 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, 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]

Etiologia i patogeneza

Spastyczność kończyny dolnej spowodowana jest uszkodzeniem górnego neuronu ruchowego wraz z drogami regulującymi napięcie mięśniowe na poziomie mózgu lub rdzenia kręgowego. Najczęstszą przyczyną są powikłania poudarowe. W kończynie dolnej spastyczność dotyczy przeważnie mięśni antygrawitacyjnych i przejawia się m.in. obrazem stopy końsko-szpotawej, czyli utrwalonym zgięciu podeszwowym stopy. [PTN 2016]

Rozpoznawanie

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. Phisician'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]

Phisician'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. Istnieje również Phisician'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]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i 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]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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]

Aktualne postępowanie medyczne

Proces leczenia spastyczności kończyny dolnej opiera się na postępowaniu rehabilitacyjnym, leczeniu chirurgicznym oraz leczeniu farmakologicznym. Jako opcje farmakologiczne zalecane są:

- leki doustne: benzodiazepiny, tizanidyna, baklofen, dantroleum, mydocalm,
- leki dokanałowe: baklofen w pompie (ITB),
- leki podawane miejscowo (domięśniowo): toksyna botulinowa BTXA, alkohol, fenol,

Stosowana jest również elektrostymulacja w połączeniu z toksyną botulinową. [PTN 2016, Kmieć 2008]

Źródło: AWA Botox (OT.4351.18.2016)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg ekspertów ankietowanych przez analityków Agencji liczba chorych leczonych wnioskowaną technologią po objęciu jej refundacją mogłaby wynieść od 800 do 2000 pacjentów. Eksperti, których opinie przedstawiono w AWA Botox (OT.4351.18.2016) w 2016 roku, szacują liczebność populacji osób leczonych testosteronem na ok. 3000 - 7200 pacjentów rocznie.

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

Tabela 7. Liczebność populacji pacjentów na podstawie opinii ekspertów

| Spastyczność kończyny dolnej po udarze mózgu | Dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii |
|---|--|
| Liczba osób chorych w Polsce | 8 000 – 10 000 |
| Liczba nowych przypadków w ciągu roku | 3 800 |
| Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | 10-20% |

Wg danych NFZ, zaprezentowanych w tabeli 6, w 2017 roku w ramach programu lekowego B.83 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” leczonych było do tej pory 93 pacjentów.

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.83, na podstawie danych NFZ

| Miesiące 2017 | Liczba pacjentów* |
|---------------|-------------------|
| Czerwiec | 2 |
| Lipiec | 11 |
| Sierpień | 40 |
| Wrzesień | 43 |
| Październik** | 4 |

*liczba pacjentów w podziale na miesiące nie sumuje się ponieważ 7 pacjentów otrzymało lek dwukrotnie

**dane za październik są niepełne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.11.2017. Wg odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie poudarowej spastyczności kończyn dolnych ma na celu głównie ułatwienie podstawowych funkcji ruchowych i zmniejszenie bólu poprzez rehabilitację oraz leczenie farmakologiczne. Jako główne leki w tym schorzeniu autorzy rekomendacji wymieniają leki doustne (benzodiazepiny, baklofen, tizanidyna) leki dokanałowe (baklofen), oraz leki podawane miejscowo (toksyna botulinowa typu A, fenol, alkohol). U niektórych pacjentów wskazane jest leczenie chirurgiczne lub wspomaganie leczenia w postaci ortez i szyn.

Toksyna botulinowa, jako opcja terapeutyczna, jest wymieniana przez wszystkie odnalezione rekomendacje, aczkolwiek najczęstszym wskazaniem jest stosowanie w poudarowej spastyczności kończyn górnych. Niektóre, nowsze wytyczne (polskie PTN 2016, amerykańskie AHA/ASA 2016 oraz kanadyjskie CSBPR 2015) rekomendują stosowanie preparatów toksyny botulinowej również w leczeniu spastyczności kończyny dolnej, podkreślając, iż coraz więcej dowodów wskazuje na pozytywne efekty tej terapii. Wytyczne niemieckie DGN 2015 zalecają również stosowanie terapii łączonych m.in. trening Tauba + leczenie BoNT-A czy elektrostymulacja czynnościowa + orteza.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd rekomendacji klinicznych we wnioskowanym wskazaniu

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>PTN 2016 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p> | <p>Spastyczność i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Mogą ponadto wpływać negatywnie poprzez wywoływanie 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. 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. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu.</p> <p>Toksyna botulinowa typu A jest skutecznym lekiem obniżającym napięcie mięśniowe w zakresie mięśni podudzia u chorych po przebyłym udarze mózgu oraz poprawiającym ruchomość bierną w obrębie stawów kończyny dolnej u chorych po przebyłym udarze mózgu.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>AHA/ASA 2016 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie wstrzyknięć toksyny botulinowej jest powszechną i zalecaną terapią w leczeniu spastyczności kończyn górnych (I, A). Zastrzyki z toksyny botulinowej są również rekomendowane w leczeniu spastyczności kończyny dolnej, która zakłóca funkcję chodu (I, A). Doustne leki antyspastyczne mogą być przydatne w leczeniu spastyczności, ale należy uważać na działania niepożądane (IIa, A) Dooponowe leczenie baklofenem jest wskazane w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (IIb, A) <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>I – dowody świadczące, że procedura lub terapia są przydatne i efektywne</i></p> <p><i>II – sprzeczne dowody lub różnica opinii nt. przydatności i efektywności dowodów</i></p> <p><i>IIa – dowody są na korzyść przydatności procedury lub terapii</i></p> <p><i>IIb – przydatność/efektywność terapii lub procedury jest słabiej udowodniona</i></p> <p><i>III – dowody na nieefektywność/nieprzydatność terapii lub procedury</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A – dane z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane z pojedynczych RCT lub badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>C – zgodność opinii ekspertów, opisy przypadków, standardy</i></p> |
| <p>RCP 2016 (Wlk. Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p>Pacjenci z uporczywą spastycznością poudarową i możliwym do zidentyfikowania celem terapeutycznym powinni być leczeni toksyną botulinową podawaną domięśniowo przez wyspecjalizowanych terapeutów. Terapii powinna towarzyszyć rehabilitacja i/lub szynowanie do 12 tygodni po wstrzyknięciu.</p> <p>Podanie toksyny botulinowej zapewnia poprawę w leczeniu spastyczności pod względem zasięgu ruchu i łatwości opieki. Poprawa w terapii spastyczności kończyny dolnej wymaga jeszcze dalszej oceny.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> |
| <p>CSBPR 2015 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p>W przypadku spastyczności kończyny dolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane są ćwiczenia pasywne i aktywne oraz trening chodu (C) należy wziąć pod uwagę ortezy stóp oraz szyny dostosowane indywidualnie do stanu pacjenta (C) leczenie toksyną botulinową może zwiększać zakres ruchów u pacjentów (C) u niektórych pacjentów można rozważyć interwencję chirurgiczną (C) <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A – dane z dwóch lub więcej RCT, metaanalizy; pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane skutki lub niepożądane skutki wyraźnie przewyższają pożądane efekty;</i></p> <p><i>B – dane z pojedynczych RCT, dwóch lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych, dużych badań obserwacyjnych; pożądane efekty przeważają lub są ściśle zrównoważone działaniami niepożądanymi lub działania niepożądane przeważają lub są ściśle zrównoważone z pożądanymi;</i></p> <p><i>C – zgodność opinii ekspertów, pożądane efekty przeważają lub są ściśle zrównoważone działaniami niepożądanymi lub działania niepożądane przeważają lub są ściśle zbilansowane z pożądanymi efektami, jak określono w wyniku konsensusu grupy.</i></p> |
| <p>HQO 2015 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów</p> | <p>Terapia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A powinna być stosowana u pacjentów ze spastycznością ogniskową i/lub objawową, aby zwiększyć zakres ruchów, poprawić chód i zmniejszyć ból.</p> <p>U pacjentów, u których występuje ból związany zarówno z urazem, jak i stanem zapalnym i spastycznością, należy zastosować podwójną terapię (toksyna botulinowa plus zastrzyki steroidowe).</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> |
| <p>DGN 2015 (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p>Neurotoksyna botulinowa typu A (BoNT A) jest skuteczna nie tylko w leczeniu spastyczności kończyny górnej, ale okazała się również skuteczna w leczeniu spastyczności dolnych kończyn. W leczeniu spastyczności ogniskowej, BoNT A przewyższa doustne leki antyspastyczne zarówno pod względem skuteczności, jak i działań niepożądanych.</p> <p>Istnieje coraz więcej dowodów na to, że kombinacja różnych interwencji (np. trening Tauba + leczenie BoNT-A, elektrostymulacja czynnościowa + orteza) powinna być preferowana w terapii spastyczności.</p> <p>U pacjentów z ciężką spastycznością nie powinno się stosować leczenia dooconowego baklofenem. Ciągła terapia toksyną botulinową powinna być rozważona. Zabiegi ortopedyczno-chirurgiczne stosowane są w stałych przykurczach spastycznych.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>NICE 2013 (Wlk. Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p>Zastrzyki domięśniowe z toksyny botulinowej wymieniane są jedynie jako możliwa terapia poudarowego bólu kończyn górnych. Oprócz tego zalecane są także ortezy i szyny wspomagające, ćwiczenia z zakresu ruchu, ultradźwięki, doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne, elektryczna stymulacja leczenia skurczu mięśni i elektryczna stymulacja łagodzenia bólu (TENS).</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> |
| <p>IHF 2010 (Irlandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów</p> | <p>Podanie domięśniowej toksyny botulinowej może być stosowane w celu złagodzenia kłopotliwej spastyczności ogniskowej.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> |
| <p>SIGN 2010 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów autorów są dostępne na prośbę w SIGN</p> | <p>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, gdy 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.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A – przynajmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub wysokiej jakości RCT;</i> <i>B – wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe lub pozostałe badania z poziomu A;</i> <i>C – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy lub pozostałe badania z poziomu B;</i> <i>D – nieanalityczne badania, opisy przypadków, opinie ekspertów, standardy</i></p> |
| <p>NSF 2010 (Australia, Nowa Zelandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p>Interwencje zmniejszające spastyczność, inne niż wczesny obszerny program terapeutyczny, nie powinny być rutynowo prowadzone u pacjentów z łagodną do umiarkowanej spastycznością (tzn. spastycznością, która nie wpływa na aktywność lub higienę osobistą osób po przebyłym udarze). U pacjentów po udarze, którzy doświadczają trwale, umiarkowanej do ciężkiej, spastyczności (takiej, która wpływa na aktywność lub higienę osobistą) toksyna botulinowa typu A powinna być przetestowana w połączeniu z rehabilitacją (B). Stymulacja elektryczna i/lub biofeedback EMG mogą być również użyte (C).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A – materiał dowodowy jest wystarczający na tworzenie wytycznych;</i> <i>B – materiał dowodowy jest wystarczający na tworzenie wytycznych w większości sytuacji;</i> <i>C – materiał dowodowy zapewnia częściowe poparcie rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu;</i> <i>D – materiał dowodowy jest słaby i rekomendacja powinna być stosowana z ostrożnością;</i> <i>GPP – rekomendowana praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym i opiniach ekspertów.</i></p> |
| <p>SFoNZ 2010 (Nowa Zelandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów</p> | <p>Poza terapią specyficzną dla choroby, 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 trwale umiarkowanej do ciężkiej spastyczności (tzn. spastyczność, która wpływa na ich aktywność lub higienę osobistą): toksyna botulinowa typu A powinna być przetestowana w połączeniu z rehabilitacją, która zawiera jasno postawione cele (B). Stymulacja elektryczna w skojarzeniu z biofeedback EMG może być użyta. (C)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A – materiał dowodowy jest wystarczający na tworzenie wytycznych;</i> <i>B – materiał dowodowy jest wystarczający na tworzenie wytycznych w większości sytuacji;</i> <i>C – materiał dowodowy zapewnia częściowe poparcie rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu;</i> <i>D – materiał dowodowy jest słaby i rekomendacja powinna być stosowana z ostrożnością;</i> <i>GPP – rekomendacje oparte na zgodności opinii.</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>EC 2009 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p><u>Wytyczne dotyczą stosowania toksyny botulinowej typu A.</u></p> <p>Dowody z 20 badań RCT oraz 2 metaanaliz wykazały znaczne zmniejszenie napięcia mięśniowego oraz poprawę biernych funkcji ruchowych terapią toksyny botulinowej. Coraz więcej dowodów wskazuje, że zastrzyki z toksyny botulinowej skutkują poprawą w zakresie spastyczności oraz zmniejszeniem ograniczeń aktywności.</p> <p>Brak jest na razie danych z randomizowanych badań klinicznych terapii toksyną botulinową w spastyczności kończyny dolnej, ale raportowano poprawę w zakresie zmniejszenia sztywności stawu kolanowego. W niektórych krajach stosuje się pozarejestrowane leczenie toksyną botulinową ponieważ nie ma ona wskazań innych niż leczenie poudarowe spastyczności kończyny górnej.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> |
| <p>ESO 2008 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p><u>Europejskie wytyczne dotyczące postępowania w poudarowego:</u></p> <p>Należy rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (III, B).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – prospektywne badania nad szerokim spektrum osób;</i></p> <p><i>II – prospektywne badanie nad węższym spektrum osób;</i></p> <p><i>III – badania retrospektywne nad wąskim spektrum osób;</i></p> <p><i>IV – serie przypadków, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – dowody poziomu I lub przytłaczający dowód klasy II ustalające skuteczność interwencji;</i></p> <p><i>B – dowody poziomu II lub przytłaczający dowód klasy III;</i></p> <p><i>C – co najmniej 2 badania klasy III;</i></p> <p><i>GCP (good clinical practice) – zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu, oparta na dowodach klasy IV;</i></p> |

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku weryfikacji analiz otrzymano 1 odpowiedź od eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Wśród obecnie stosowanych interwencji w leczeniu spastyczności kończyn dolnych ekspertka wymienia leki doustne obniżające napięcie mięśniowe, toksynę botulinową typu A oraz terapię za pomocą pompy baklofenowej. Wg dr Sarzyńskiej-Długosz obecnie najtańszą opcją leczenia są leki doustne, które byłyby zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Terapia toksyną botulinową jest, zdaniem ekspertki, obecnie najbardziej skuteczną opcją leczenia.

Eksperci ankietowani przez analityków Agencji w AWA Botox w 2016 roku (OT.4351.18.2016) również wymieniali te same technologie jako stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

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

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii |
|--|---|
| Interwencje stosowane obecnie | <ul style="list-style-type: none"> • Leki doustne obniżające napięcie mięśniowe (baclofen, tizanidyna, tolperyzon), • Toksyna botulinowa typu A – preparat Botox w ramach programu lekowego, • Pompa baklofenowa, |
| Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencję wnioskowaną | Leki doustne obniżające napięcie mięśniowe. |
| Interwencje najtańsze | Leki doustne obniżające napięcie mięśniowe. |
| Interwencje najskuteczniejsze | Toksyna botulinowa typu A. |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | Leki doustne nie powinny być stosowane u osób ze spastycznością ogniskową po udarze mózgu (lub mogą być stosowane wyłącznie sporadycznie), ze względu na ich niepożądane działanie ogólne. Terapia z zastosowaniem pompy baklofenowej jest dopuszczalna tylko w bardzo wyselekcjonowanej grupie pacjentów po udarze pnia mózgu. |

| | |
|---|---|
| Ekspert | Dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii |
| Problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii | Podawanie toksyny botulinowej w spastyczności poudarowej kończyny dolnej powinno być wykonywane jedynie przez osoby posiadające odpowiednie doświadczenie i umiejętności. |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2017.105) obecnie we wskazaniu leczenia spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu finansowana ze środków publicznych w Polsce jest toksyna botulinowa (Botox), poziom odpłatności: bezpłatny.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|---------|---------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan | 1 fiol. | 5909990674817 | 612,38 | 643,00 | 643,00 | bezpłatny | 0,00 |

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Dysport we wnioskowanym wskazaniu wskazał produkt leczniczy Botox.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|-----------------------------------|---|---|
| Botox (toksyna botulinowa typu A) | Jest to jedyny refundowany lek do miejscowego leczenia spastyczności kończyny dolnej. | Analitycy nie zgłaszają uwag do wybranego komparatora |

Komentarz Agencji:

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi we wskazaniu leczenia poudarowej spastyczności kończyn dolnych oprócz rehabilitacji zalecane są terapie lekami doustnymi, leczenie dooponowe oraz leczenie miejscowe. Wśród leków doustnych refundowane ze środków NFZ, ale nie we wnioskowanym wskazaniu, są tizanidyna (w leczeniu spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym) oraz pochodne benzodiazepiny: klonazepam i diazepam (w leczeniu padaczki).

Jedyną technologią refundowaną we leczeniu poudarowej spastyczności kończyn dolnych jest toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Botox), dlatego analitycy Agencji uważają wybór komparatora przez wnioskodawcę za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A (abobotulinum toxinA, preparat Dysport) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego.

Poniżej przedstawiono tabelę przedstawiającą zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------|---|--|---|
| Populacja | Dorośli pacjenci (≥ 18 . roku życia) z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci ze spastycznością kończyny górnej; ○ pacjenci ze spastycznością spowodowaną innym schorzeniem niż udar mózgu; • badania na zdrowych ochotkach | Kryterium włączenia jest nieco szersze niż kryteria kwalifikacji do programu lekowego – nie uwzględniono, że udar musiał nastąpić co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania, spastyczność powinna być oceniona w Zmodyfikowanej skali Ashworth (ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> , MAS) ≥ 2 , oraz że pacjent powinien być zdolny do przyjęcia pozycji stojącej. |
| Interwencja | Toksyna botulinowa typu A (preparat Dysport) 1500 jednostek (j.) dawkowana wg następującego schematu: <ul style="list-style-type: none"> • mięsień płaszczkowaty łydki: 300–550 j. (2–4)*; • mięsień brzuchaty łydki: <ul style="list-style-type: none"> ○ głowa przyśrodkowa: 100–450 j. (1–3); ○ głowa boczna: 100–450 j. (1–3); • mięsień piszczelowy tylny: 100–250 j. (1–3); • mięsień zginacz długi palców: 50–200 j. (1–2); • mięsień zginacz krótki palców: 50–200 j. (1–2); • mięsień zginacz długi palucha: 50–200 j. (1–2); • mięsień zginacz krótki palucha: 50–100 j. (1–2); | Preparat Dysport podawany w innej dawce niż zarejestrowana | W przypadku większości mięśni dawkowanie jest zgodne z ChPL DYS oraz dawkowaniem opisanym we wnioskowanym programie lekowym. Jedynie w przypadku mięśnia płaszczkowatego łydki dawkowanie jest zgodne z ChPL, ale większe niż w programie lekowym (w programie zalecana dawka to 300-500 j.) |
| Komparatory | Toksyna botulinowa typu A (preparat Botox) 300 j. dawkowana wg następującego schematu: <ul style="list-style-type: none"> • mięsień płaszczkowaty łydki: 75 j.; • mięsień brzuchaty łydki: <ul style="list-style-type: none"> ○ głowa przyśrodkowa: 75 j.; ○ głowa boczna: 75 j.; • mięsień piszczelowy tylny: 75 j. | <ul style="list-style-type: none"> • porównanie z technologiami nierefundowanymi w Polsce; • porównanie z technologiami, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu; • porównanie z preparatem Botox w dawkach innych niż zarejestrowane | W opinii analityków wybrany komparator jest zasadny i zgodny z zapisami wnioskowanego programu lekowego, w którym obecnie znajduje się preparat Botox. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|---|---|
| Punkty końcowe | <p>W zakresie skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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; <p>w zakresie bezpieczeństwa leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; poważne zdarzenia niepożądane; poszczególne zdarzenia niepożądane | Nie przedstawiono. | Analitycy nie kwestionują wybranych punktów końcowych. Są one zbliżone do określonych w zapisach programu lekowego parametrów monitorowania leczenia, tj. oceny w skali MAS służącej do oceny spastyczności mięśni, oceny efektu podania leku według lekarza i pacjenta za pomocą skali Clinical Global Impression – Improvement Scale, testu oceniającego stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według Medical Research Council oraz opisowej oceny czynności stania i chodu. |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> badania dwuramienne z grupą kontrolną; badania jednoramienne – w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa | <ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; badania pogładowe; badania retrospektywne; abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie wnoszą żadnych nowych informacji w stosunku do danych przedstawionych w pełnotekstowym opracowaniu badania; analizy <i>post hoc</i>. | Brak uwag |

Skróty: j. – jednostka, DYS - Dysport

*liczba miejsc iniekcji w danym mięśniu

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA i badań wtórnych. Jako datę wyszukiwania podano 28.03.2017.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Dysport, *Botulinum Toxins*, *abobotulinumtoxinA*), komparatorów (*onabotulinumtoxinA*, Botox, Vistabel, Azzalure) i jednostki chorobowej (poudarowa spastyczność kończyny dolnej). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.10.2017.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Analitycy nie odnaleźli również badań wtórnych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w poudarowej spastyczności kończyny dolnej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W związku z nieodnalezieniem badań porównujących bezpośrednio produkt leczniczy Dysport z innymi preparatami toksyny botulinowej przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo. Do analizy włączono pięć pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 2 badania porównujące preparat Dysport z placebo (Pittock 2003 i badanie 140),
- 3 badania, w których porównywano produkt leczniczy Botox z placebo (Dunne 2012, Kaji 2010, REFLEX).

Badanie REFLEX opublikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Badanie 140 nie było publikowane, a wnioskodawca korzystał z raportu z badania. Pozostałe prace były opublikowane w formie pełnotekstowej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| <p>Pittock 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen</p> | <p>Prospektywne, wieloośrodkowe (29 ośrodków w Europie), randomizowane, podwójnie zaślepienie, hipoteza typu <i>superiority</i>. nie podano fazy badania.</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci po udarze mózgu z końsko-szpotawą deformacją stopy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.</p> <p><u>Interwencja:*</u> DYS 1500 j. PLC</p> <p><u>Analiza:</u> ITT</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udar mózgu (zgodny z definicją WHO**), co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; • niedowład połowiczny ze spastyczną deformacją kostki (stopa końsko-szpotawa) uniemożliwiająca pełne czynne zgięcie grzbietowe stawu skokowego; • pacjenci leczeni ambulatoryjne, którzy mogli przejść więcej niż 5 m, jednak mieli prędkość chodu <90% normalnej prędkości na dystansie powyżej 10 m. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utrwalone przykurcze; • wcześniejsze leczenie alkoholem, fenolem lub operacyjne; • leczenie toksyną botulinową typu A z powodu spastyczności kończyny dolnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • nadwrażliwość na toksynę botulinową typu A; • współwystępujące zaburzenia neurologiczne niezwiązane z udarem; • utrwalone przykurcze biodra i kolana. <p><u>Liczba pacjentów:</u> DYS 1500 j.: 60 PLC: 55</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odległość przemierzona w ciągu 2 minut <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Długość kroku • Liczba kroków na minutę • Ocena napięcia mięśnia brzuchatego łydki i płaszczkowatego łydki w zmodyfikowanej skali Ashworth • Subiektywna ocena bólu nogi, kolana, kostki i stopy • Ocena ogólna w 12 tygodniu z perspektywy lekarza i pacjenta • Działania niepożądane |
| | | | |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| <p>Dunne 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Allergan Australia</p> | <p>Badanie prospektywne, wieloośrodkowe (7 ośrodków w Australii), randomizowane, podwójnie zaślepienie, hipoteza typu <i>superiority</i>. Nie podano fazy badania.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci po udarze z umiarkowanym napięciem wzmożonym napięciem zginacza/prostownika podeszwowego (≥ 2 w skali Ashworth)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Interwencja:</u>**** BTX 300 j. PLC 300 j.</p> <p><u>Analiza:</u> ITT</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 15-85 lat; • stabilny stan kliniczny; • udar przebyty co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją; • umiarkowane do ciężkiego napięcie zginacza/prostownika podeszwowego (≥ 2 w skali Ashworth). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utrwalone przykurcze lub głęboka atrofia w zajętej kończynie dolnej; • wcześniejsze leczenie toksyną botulinową, fenolem lub leczenie chirurgiczne zajętej kończyny; • zaburzenia nerwowo-mięśniowe; • jednoczesne stosowanie aminoglikozydów lub innych leków mogących zwiększać wpływ toksyny botulinowej na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe; • ciąża. <p><u>Liczba pacjentów</u> BTX 300 j.: 28 PLC 300 j.: 14</p> | <p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja napięcia zginacza kostki w 12 tygodniu przy pomocy skali Ashworth • częstość zdarzeń niepożądanych <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia bólu w skali VAS • ocena zakresu czynnego zgięcia grzbietowego w stawie skokowym • ocena wizualna chodu |
| <p>Kaji 2010 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p> | <p>Wieloośrodkowe (19 ośrodków, Japonia), randomizowane, podwójnie zaślepienie, hipoteza typu <i>superiority</i></p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z poudarową spastyecznością kończyny dolnej</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Interwencja:</u> BTX 300 j. PLC</p> <p><u>Analiza:</u> Analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni lub kobiety w wieku 20-80 lat, ważący co najmniej 50 kg; • udar co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • zgięcie podeszwowe stawu skokowego oceniane na >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; • głęboka atrofia mięśni, w które podawana jest toksyna botulinowa; • stosowanie przed włączeniem do badania leczenia chirurgicznego, fenolu lub etanolu, aferentnej blokady mięśni, dokanałowego baklofenu lub toksyny botulinowej dowolnego typu; • stosowanie obwodowych miorelaksantów; • ciąża, karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów</u> BTX: 58 PLC: 62</p> | <p><u>Pierwszorzędowe (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena pola powierzchni pod krzywą zmiany napięcia mięśni ocenianej w skali MAS w porównaniu z wartością wyjściową <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana MAS w 4., 8., i 12 tygodniu • czas przejścia 10 metrów • ocena skuteczności terapii przez lekarza w skali <i>Clinical Global Impression</i> • bezpieczeństwo |
| <p>REFLEX <u>Źródło finansowania:</u> Allergan</p> | <p>Prospektywne, wieloośrodkowe (brak informacji o liczbie i lokalizacji ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z otwartą 48-tygodniową fazą przedłużoną</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci po udarze ze spastyecznością kończyny dolnej obejmującą zginacze podeszwowe stawu skokowego</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (faza zaślepienia)</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-85 lat o wadze ≥ 50 kg • poudarowa spastyeczność kończyny dolnej oceniana ≥ 3 punktów w skali MAS; • udar co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. • pacjenci nieleczeni wcześniej toksyną botulinową jakiegokolwiek serotypu lub leczeni toksyną botulinową jakiegokolwiek serotypu: <ul style="list-style-type: none"> ○ z powodu spastyeczności w zajętej chorobowo kończynie dolnej – lek | <p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana MAS w 4 i 6 tygodniu <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności terapii przez lekarza w skali <i>Clinical Global Impression</i> w 4 i 6 tygodniu • bezpieczeństwo |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|---|----------------|
| | <p><u>Interwencja:</u> BTX 300-400 j. PLC</p> <p><u>Analiza:</u> ITT dla oceny skuteczności, PP dla oceny bezpieczeństwa</p> | <p>musiał być podawany 20 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> o z powodu innego wskazania – lek podawany \geq 12 tyg. przed dniem rozpoczęciem udziału w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wymagająca leczenia spastyczność w przeciwległej kończynie; • usztywnianie kończyny będącej przedmiotem badania w ciągu 6 miesięcy lub zaplanowane usztywnianie w ciągu pierwszych 12 tygodni badania; • zastosowanie ultradźwięków, elektrycznej stymulacji nerwów lub mięśni lub akupunktura w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia udziału w badaniu lub zaplanowane zabiegi tego rodzaju podczas trwania badania; • niemożność wykonania 10-metrowego testu chodu samodzielnie lub przy użyciu przyrządu do pomocy; • rozpoznanie miastonii, zespołu Eatona-Lamberta lub stwardnienia zanikowego bocznego <p><u>Liczba pacjentów</u> BTX: 233 PLC: 235</p> | |

Skróty: DYS- Dysport, BTX – Botox, PLC- placebo, MAS - zmodyfikowana skala Ashworth (ang. *Modified Ashworth Scale*), j. – jednostka, GSC - kompleks mięśni składający się z mięśnia brzuchatego łydki i mięśnia płaszczkowatego (ang. *gastrocnemius-soleus complex*), ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*), PP – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania *per protocol*

*w badaniu analizowano także DYS 500 j. (59 pacjentów) i DYS 1000 j. (60 pacjentów); w AKL przedstawiono jedynie dane dla DYS 1500 j.

**Udar mózgu według WHO jest to zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowego, a niekiedy również uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się dłużej niż 24 godziny lub prowadzą wcześniej do śmierci i nie mają przyczyny innej niż naczyniowa.

****w badaniu analizowano także BTX 200 j.(26 pacjentów) i PLC 200 j. (14 pacjentów).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów w randomizowanych badaniach klinicznych.

Badania porównujące DYS vs PLC

Pittock 2003

Ryzyko popełnienia błędów we włączonych badaniach zostało ocenione jako niskie we wszystkich domenach, za wyjątkiem domeny „zaślepienie oceny efektów”. W tym przypadku uznano, że ryzyko popełnienia błędów jest nieznane, ponieważ nie zidentyfikowano danych umożliwiających jednoznaczną ocenę poprawności zastosowanej metody. Ryzyko błędów metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji uznano za niskie, ponieważ w badaniu opisano, że proces randomizacji został przeprowadzony przy użyciu kodów generowanych komputerowo. Niskie było także ryzyko błędów wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia badaczy i pacjentów, gdyż preparaty toksyny botulinowej i placebo miały według opisu badania identyczny wygląd. Ryzyko niekompletności danych na temat efektów oraz selektywnego raportowania uznano za niskie, ponieważ przedstawiono pełny opis wyników dla analizowanych punktów końcowych.

Analitycy nie kwestionują wykonanej przez wnioskodawcę oceny badania Pittock 2003 jednak zwracają uwagę na brak uzasadnienia w zakresie ryzyka niekompletności danych i selektywnego raportowania.

Badania porównujące BTX vs PLC

Dunne 2012

Ryzyko błędu metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji zostało uznane za niskie, ponieważ w badaniu opisano dokładny proces prowadzonej komputerowo randomizacji. Niskie było także ryzyko nieprawidłowego zaślepienia badaczy i pacjentów, gdyż preparaty toksyny botulinowej i placebo miały według opisu badania identyczny wygląd. Ryzyko błędnego zaślepienia oceny efektów było niskie, ponieważ podano informację, że oceny dokonywali eksperci zaślepieni na alokację do grup. Ryzyko niekompletności danych na temat efektów oraz selektywnego raportowania uznano za niskie, ponieważ przedstawiono pełny opis wyników dla analizowanych punktów końcowych.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny badania Dunne 2012, jednak zwracają uwagę na brak uzasadnienia w zakresie ryzyka błędnego zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów, niekompletności danych i selektywnego raportowania.

Kaji 2010

Ryzyko błędu metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji uznano za niskie, ponieważ osoba odpowiedzialna za randomizację przygotowała tabelę kodów losowych, która była ukryta przed wszystkimi badaczami i wszystkimi pracownikami zajmującymi się badaniami aż do czasu ich zakończenia. Nie przedstawiono uzasadnienia dla określenia pozostałych elementów oceny jako niskie. W opinii analityków ryzyko nieprawidłowego zaślepienia badaczy i pacjentów można uznać za niskie, gdyż preparaty toksyny botulinowej i placebo miały wg opisu badania identyczny wygląd. Ryzyko błędnego zaślepienia oceny efektów można zdaniem analityków można uznać za niskie, gdyż zgodnie z opisem badania wszyscy badacze i pracownicy zajmujący się badaniami byli zaślepieni do momentu zakończenia analizy wyników. Ryzyko niekompletności danych i selektywnego raportowania jest w opinii analityków niskie, ponieważ podano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny badania Kaji 2010, jednak zwracają uwagę na brak uzasadnienia w zakresie ryzyka błędnego zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów, niekompletności danych i selektywnego raportowania.

REFLEX

Wnioskodawca uznał ryzyko błędu metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji oraz zaślepienia oceny efektów jako nieznanne, ponieważ w abstrakcie badania nie przedstawiono dokładnych informacji na temat przeprowadzenia tych etapów badania. Ryzyko błędnego zaślepienia badaczy i pacjentów wnioskodawca uznał za nieznanne, ponieważ nie zidentyfikowano danych umożliwiających jednoznaczną ocenę poprawności zastosowanej metody. Nie przedstawiono uzasadnienia dla oceny ryzyka niekompletności danych na temat efektów oraz selektywnego raportowania jako niskie, jednak zdaniem analityków można uznać je za niskie, ponieważ przedstawiono opis wyników dla analizowanych punktów końcowych.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny badania REFLEX, jednak zwracają uwagę na brak uzasadnienia w zakresie ryzyka błędnego zaślepienia badaczy i pacjentów, niekompletności danych i selektywnego raportowania.

Ocenę poszczególnych badań metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

| Oceniany element | Pittock 2003 | | Dunne 2012 | Kaji 2010 | REFLEX |
|--|--------------|--|------------|-----------|----------|
| Metoda randomizacji | niskie | | niskie | niskie | nieznane |
| Ukrycie kodu randomizacji | niskie | | niskie | niskie | nieznane |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | niskie | | niskie | niskie | nieznane |

| Oceniany element | Pittock 2003 | | Dunne 2012 | Kaji 2010 | REFLEX |
|-------------------------------|--------------|--|------------|-----------|----------|
| Zaślepienie oceny efektów | nieznane | | niskie | niskie | nieznane |
| Niekompletne dane nt. efektów | niskie | | niskie | niskie | niskie |
| Selektywne raportowanie | niskie | | niskie | niskie | niskie |

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Brak pełnotekstowych publikacji dla badań 140 i REFLEX. W analizie badania 140 korzystano z raportu z badania klinicznego, a w badaniu REFLEX z abstraktu konferencyjnego i danych zamieszczonych na portalu clinicaltrials.gov. W opinii analityków ograniczenie dotyczy przede wszystkim badania REFLEX, ze względu na brak dokładnego opisu zastosowanej metodyki i metod statystycznych.
- [REDACTED];
- W badaniach Pittock 2003 i Dunne 2012 nie podano wartości wyjściowych na skali MAS;
- W badaniu REFLEX dla średniej zmiany MAS nie podano wartości odchylenia standardowego dla średnich zmian w 4 tygodniu (w związku z czym różnicę efektu wnioskodawca oszacował na podstawie wartości p dla różnicy między grupami).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do udziału w badaniu Dunne 2012 włączani byli pacjenci od 15 roku życia, tj. młodszy niż we wnioskowanym programie lekowym.
- Do udziału w badaniu Kaji 2010 włączano pacjentów od 20 roku życia, tj. starszych niż we wnioskowanym programie lekowym.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ocena heterogeniczności badań

Do przeglądu systematycznego włączono 5 RCT (2 dla interwencji i 3 dla komparatora). Poniżej przedstawiono wyniki analizy heterogeniczności badań włączonych do AKL z podziałem na ocenę heterogeniczności badań dla interwencji i komparatora a także dla interwencji vs komparatora.

DYS vs PLC

W opinii analityków pomiędzy badaniami Pittock 2003 i badaniem 140 występują potencjalne źródła zwiększające ryzyko wystąpienia heterogeniczności klinicznej, jednak analitycy uznają je za akceptowalne.

[REDACTED] W badaniu Pittock 2003 udar musiał nastąpić co najmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii, co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

[REDACTED] W praktyce różnice w zakresie czasu od wystąpienia udaru do momentu rozpoczęcia leczenia [REDACTED] – w badaniu Pittock 2003 było to średnio 3,35 lat,

Analitycy uznali za akceptowalne ryzyko wystąpienia heterogeniczności metodologicznej. [REDACTED]

w badaniu Pittock 2003 o 12-tygodniowym okresie obserwacji.

BTX vs PLC

W opinii analityków pomiędzy badaniami Dunne 2012, Kaji 2010 i REFLEX występują potencjalne źródła zwiększające ryzyko wystąpienia heterogeniczności klinicznej, jednak analitycy uznają je za akceptowalne.

We wszystkich włączonych badaniach średnia wieku pacjentów była podobna i mieściła się w zakresie 56,0-62,5 lat. We wszystkich badaniach większość populacji stanowili mężczyźni.

Różnice wystąpiły w zakresie rasy i średniej masy ciała pacjentów włączonych do badania. W badaniu REFLEX większość badanych stanowiły osoby rasy białej (72,0%-93,0%), w badaniu Dunne 2012 nie przedstawiono danych na temat rasy pacjentów, natomiast badanie Kai 2010 zostało przeprowadzone jedynie na populacji azjatyckiej (co może stanowić ograniczenie analizy, jednak w opinii analityków biorąc pod uwagę typ schorzenia oraz ocenianą interwencję, nie powinno znacznie wpływać na uzyskiwane wyniki). Średnia masa ciała w badaniu wynosiła REFLEX 79,9 kg, w badaniu Kaji 2010 średnia masa była nieco niższa (66,3 kg), a w badaniu Dunne 2012 nie podano informacji na ten temat.

Badania były zbliżone pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia. Przyczyną spastyczności we wszystkich badaniach był udar mózgu. Wszędzie kryterium włączenia stanowiła spastyczność kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego. W badaniu REFLEX udar musiał nastąpić co najmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii, co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. W badaniach Dunne 2012 i Kaji 2010 udar musiał wystąpić minimum na 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, co jest okresem dłuższym niż we wnioskowanym programie. W praktyce jednak pomiędzy czasem od wystąpienia udaru do momentu rozpoczęcia leczenia między badaniami zidentyfikowano znaczne różnice w badaniu Dunne 2012 było to 3,38 lat, w badaniu REFLEX – 4,1 lat i w Kaji 2010 – 6,37 lat.

Analitycy uznali za akceptowalne ryzyko wystąpienia heterogeniczności metodologicznej. Wszystkie badania były wielośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie, a okres obserwacji wynosił 12 tygodni. W badaniach Dunne 2012 i Kaji 2010 opisano protokół leczenia i metody statystyczne, czego nie dokonano dla badania REFLEX opublikowanego w postaci abstraktu konferencyjnego. Porównywalne były odsetki utraty pacjentów z badania. Wynosiły odpowiednio 6,1% dla badania Dunne 2012, 5,8% dla badania Kaji 2010 i 11,7% dla REFLEX.

DYS vs BTX

W opinii analityków włączone do AKL badania były na tyle homogenne, że przeprowadzenie porównania pośredniego było uprawnione.

Najważniejsze różnice dotyczyły czasu od wystąpienia udaru do momentu rozpoczęcia leczenia – było to ok. średnio 3,35 lat w badaniu Pittock 2003, do nawet 6,37 lat w badaniu Kaji 2010. Różnice występują także w zakresie pomiędzy wystąpieniem udaru a rozpoczęciem terapii – tylko w badaniach Pittock 2003 (DYS) i REFLEX (BTX) udar musiał nastąpić co najmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii, co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego

Dodatkowo wnioskodawca zaznaczył, że definicje części drugorzędowych punktów końcowych były na tyle różne, że uniemożliwiły one uwzględnienie wyników dla tych punktów końcowych w analizie porównawczej. Analitycy nie kwestionują wspomnianej uwagi wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Dysport z preparatem Botox. Wnioskodawca zwrócił uwagę, że konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego obniża wiarygodność analizy. Również w opinii analityków jest to ograniczenie AKL.
- Brak opracowań wtórnych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Różnice w definicjach części punktów końcowych w poszczególnych badaniach, uniemożliwiające uwzględnienie ich wyników w ramach porównania pośredniego.
- Uwzględnienie w analizie wyników niepublikowanych badań

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki w najdłuższym okresie obserwacji. Jeżeli nie zaznaczono inaczej długość okresu obserwacji nie wpływała na zmianę wnioskowania.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz dla porównań DYS vs PLC i BTX vs PLC oraz wyniki porównania pośredniego DYS vs BTX. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

Ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie przez lekarza

Ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie po wstrzyknięciu badanej interwencji była wykonywana przez badacza zgodnie ze skalą *Clinical Global Impression (CGI)*. Jest to 9-stopniowa skala, w której można uzyskać od -4 do 4 punktów, gdzie poszczególne punkty oznaczają:

- -4 = znaczne pogorszenie,
- -3 = pogorszenie,
- -2 = pogorszenie,
- -1 = niewielkie pogorszenie,
- 0 = brak zmiany,
- + 1 = nieznaczna poprawa,
- + 2 = poprawa,
- + 3 = duża poprawa,
- + 4 = znaczna poprawa.

Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie dla tego punktu końcowego.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie przez lekarza

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Populacja | | | | MD (95% CI), p* | | |
|--|-------------------------|------------|-----|------------|-----|-----------------|----------------------------------|------------|
| | | DYS vs PLC | | BTX vs PLC | | DYS vs PLC | BTX vs PLC | DYS vs BTX |
| | | DYS | PLC | BTX | PLC | | | |
| | | N | N | N | N | | | |
| Ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie przez lekarza | 4 | | | 233 | 235 | | 0,21 (0,04; 0,38) p=0,0145 | |

*wartość p jest obliczeniem własnym Agencji

Średnia zmiana napięcia mięśni na skali MAS

Zmodyfikowana skala Ashworth (ang. *Modified Ashworth Scale*, MAS) służy do oceny napięcia mięśni. MAS składa się z sześciu stopni: 0, 1, 1+, 2, 3 lub 4 i może być stosowana zarówno do mięśni kończyn górnych, jak i dolnych. Zasady oceny stopnia napięcia mięśni w skali MAS przedstawia poniższa tabela:

Tabela 16. Ocena stopnia napięcia mięśni w skali MAS

| Stopień | Ocena napięcia mięśni |
|---------|---|
| 0 | napięcie prawidłowe lub obniżone |
| 1 | nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania |
| +1 | nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie |
| 2 | bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, 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 |

Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie dla tego punktu końcowego.

Z kolei porównanie BTX vs PLC w 4. tygodniu wykazało istotnie statystycznie większe średnie zmniejszenie wyniku MAS w grupie BTX niż w PLC, co oznacza większą poprawę w zakresie stopnia napięcia mięśni. W 12. tygodniu w grupie BTX również obserwowano większy spadek napięcia mięśni niż w grupie PLC, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – średnia zmiana napięcia mięśni w skali MAS

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Populacja | | | | MD (95% CI), p* | | |
|--|-------------------------|------------|-----|------------|-----|-----------------|------------------------------------|------------|
| | | DYS vs PLC | | BTX vs PLC | | DYS vs PLC | BTX vs PLC | DYS vs BTX |
| | | DYS | PLC | BTX | PLC | | | |
| | | N | N | N | N | | | |
| Średnia zmiana napięcia mięśni w skali MAS | 4 | ■ | ■ | 289 | 297 | + | -0,31 (-0,55; -0,07) p=0,01 | + |
| | 12 | ■ | ■ | 54 | 61 | + | -0,16 (-0,39; 0,07) p=0,1841 | + |

*wartość p jest obliczeniem własnym Agencji

Odsetek pacjentów ze zmianą stopnia napięcia mięśni o co najmniej 1 punkt w skali MAS

Z kolei w grupie BTX w porównaniu z PLC istotnie statystycznie większą szansę poprawy z zakresu tego punktu końcowego była obserwowana jedynie w 12. tygodniu.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - odsetek pacjentów ze zmianą stopnia napięcia mięśni o co najmniej 1 punkt w skali MAS

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Populacja | | | | OR (95% CI), p* | | |
|---|-------------------------|------------|-----|------------|---------|-----------------|----------------------------------|------------|
| | | DYS vs PLC | | BTX vs PLC | | DYS vs PLC | BTX vs PLC | DYS vs BTX |
| | | DYS | PLC | BTX | PLC | | | |
| | | n/N | n/N | n/N | n/N | | | |
| Odsetek pacjentów ze zmianą stopnia napięcia mięśni o co najmniej 1 punkt w skali MAS | 4 | | | 160/291 | 109/297 | | 2,77 (0,97; 7,91) p=0,0572 | |
| | 8 | | | 151/291 | 112/297 | | 2,28 (0,86; 6,06) p=0,0977 | |
| | 12 | | | 100/291 | 75/297 | | 1,56 (1,09; 2,24) p=0,0144 | |

*wartość p jest obliczeniem własnym Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

Nie odnotowano zgonów.

Zdarzenia niepożądane

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane ogółem i poważne zdarzenia niepożądane

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | RR (95% CI), p* | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------|
| | | DYS vs PLC | BTX vs PLC | DYS vs BTX |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | DYS: Pitcock 2003 – 12 | | 1,15 (0,94; 1,41) p=0,16 | |
| Poważne zdarzenia niepożądane | BTX – 12 | | 1,49 (0,75; 2,96) p=0,257 | |

*obliczenia własne Agencji

4.2.2. Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

[Redacted text block containing the main body of the expanded efficacy and safety analysis. The text is completely obscured by yellow bars.]

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

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

Informacje na podstawie ChPL Dysport:

Nie raportowano bardzo często (tj. >1/10) występujących działań niepożądanych preparatu Dysport.

Do często (>1/100, <1/10) występujących działań niepożądanych należą:

1. Ogólne działania niepożądane
 - astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia;
2. Działania niepożądane swoiste dla spastyczności ogniskowej kończyny dolnej u dorosłych
 - osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból, zasinienie, wysypka, świąd),
 - upadek,
 - osłabienie mięśni, ból mięśni,
 - dysfagia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Dysport

Donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania. U pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi może wystąpić nadmierne osłabienie mięśniowe. Ryzyko wystąpienia takich objawów niepożądanych może zostać zredukowane poprzez używanie możliwie najmniejszej skutecznej dawki oraz nie przekraczanie maksymalnej zalecanej dawki.

Po leczeniu toksyną botulinową typu A lub B odnotowano bardzo rzadkie przypadki śmierci, sporadycznie w przebiegu zaburzenia przełykania, zaburzenia czynności płuc (w tym, lecz nie wyłącznie, wywołane dusznością, niewydolnością oddechową, zatrzymaniem oddechu) i (lub) u pacjentów z istotnym osłabieniem mięśniowym.

Na większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych narażeni są pacjenci z zaburzeniami przeżywalności nerwowo-mięśniowej, problemami z przełykaniem oraz zaburzeniami oddychania. W tej grupie pacjentów leczenie musi być prowadzone pod nadzorem specjalisty i tylko w przypadku, kiedy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Dysport należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami przełykania lub oddychania, ponieważ zaburzenia te mogą nasilać się po zadziałaniu toksyny na istotne grupy mięśni. W rzadkich przypadkach występuje zachłyśnięcie, a jego ryzyko wzrasta u pacjentów cierpiących na przewlekłe zaburzenia układu oddechowego.

Dysport może być stosowany jedynie z zachowaniem ostrożności i pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z pełnoobjawowymi lub subklinicznymi zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej. U takich pacjentów może wystąpić zwiększona wrażliwość na substancje takie jak Dysport, która może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Dysport i częstość podawania nie mogą zostać przekroczone.

Pacjenci oraz osoby opiekujące się nimi muszą zostać poinformowani o konieczności szukania natychmiastowego specjalistycznego medycznego leczenia w przypadku wystąpienia problemów z przełykaniem, mową lub w przypadku zaburzeń oddychania.

Produktu leczniczego Dysport nie należy stosować w leczeniu spastyczności u pacjentów z utrwalonym przykurczem.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, w przypadku pacjentów z wydłużonym czasem krwawienia, zakażeniem lub stanem zapalnym w proponowanym miejscu wstrzyknięcia, produkt leczniczy Dysport należy stosować jedynie w przypadku ścisłej konieczności.

Produkt leczniczy Dysport powinien być stosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas jednej sesji. Pozostały i niewykorzystany produkt powinien być usunięty zgodnie z zasadami opisanymi w punkcie „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”. Należy podjąć szczególne środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego oraz podczas inaktywacji oraz usuwania niewykorzystanego przygotowanego roztworu.

Produkt ten zawiera niewielką ilość ludzkiej albuminy. Po zastosowaniu ludzkiej krwi lub produktów krwi nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia infekcji wirusowej.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Dysport stwierdzono tworzenie się przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej. Klinicznie, obecność przeciwciał neutralizujących podejrzewa się w oparciu o istotne osłabienie odpowiedzi na leczenie i/lub konieczność stałego stosowania zwiększonych dawek.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla preparatu Dysport.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla preparatu Dysport.

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wnioskodawca odnalazł informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa preparatu Dysport datowane na maj 2012, lipiec 2015 i lipiec 2016. Informacje te dotyczą głównie odległego rozprzestrzeniania się skutków toksycznych. Raporty po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że zarówno Dysport jak i pozostałe toksyny botulinowe mogą w wyniku rozprzestrzenienia z rejonu podania wywołać objawy botulizmu (objawy mogą obejmować astenię, uogólnione osłabienie mięśni, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, ptozę, dysfagię, dysfonię, dyzartrię, nietrzymanie moczu i trudności w oddychaniu). Objawy te zgłaszano po upływie kilku godzin po wstrzyknięciu. Dysfagia i trudności w oddychaniu mogą zagrażać życiu i pojawiły się doniesienia o zgonach. Prawdopodobnie ryzyko wystąpienia objawów jest największe u dzieci leczonych z powodu spastyczności, ale objawy mogą występować także u dorosłych, szczególnie u tych, u których występują choroby współtowarzyszące. Podkreślono również brak wymienności między produktami toksyny botulinowej.

MHRA

Wnioskodawca przedstawił odnalezioną na stronie brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) informację datowaną na październik 2007 r., w której podkreślono, że stosowanie leków zawierających toksynę botulinową typu A, w tym produkt leczniczy Dysport wiąże się z ryzykiem rozprzestrzenienia się substancji poza miejsce podania, co może skutkować podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: osłabienie mięśni, dysfagia, zachłyśnięcie. Wskazywano na konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas podawania preparatów toksyny botulinowej pacjentom, u których występowały zaburzenia neurologiczne lub dysfagia albo zadławienie. Pacjentów lub opiekunów należy poinformować o ryzyku rozprzestrzeniania się toksyny i konieczności poszukiwania natychmiastowej opieki medycznej w razie wystąpienia problemów z przełykaniem, mową lub objawami ze strony układu oddechowego. Wskazano, że jednostki toksyny botulinowej nie są wymienne pomiędzy produktami.

TGA

Wnioskodawca na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) odnalazł informację z lutego 2009, w której podkreślono niewymienialność preparatów toksyny botulinowej oraz to, że istotne jest stosowanie każdego z nich zgodnie z jego własnymi wskazaniami i instrukcjami dotyczącymi dawkowania. Wskazano, że FDA oraz Ministerstwo Zdrowia Kanady otrzymały raporty o poważnych reakcjach ogólnoustrojowych, w tym niewydolności oddechowej i zgonie po podaniu toksyny botulinowej. Wspomniane reakcje sugerują objawy botulizmu. W USA zgony dotyczyły głównie dzieci leczonych z powodu spastyczności kończyn dolnych wywołanych porażeniem mózgowym. W Kanadzie zgony z powodu niewydolności oddechowej zgłaszano zarówno u dorosłych jak i u dzieci.

Od połowy 1994 r. TGA otrzymała 45 raportów związanych z użyciem toksyny botulinowej, z których żadna nie dotyczyła zgonu. Raporty dotyczyły 36 kobiet i 9 mężczyzn w wieku od 2 do 79 lat (mediana 45 lat), a 5 – dzieci poniżej 10. roku życia. Najczęstsze reakcje obejmowały osłabienie mięśni (16 przypadków) w miejscach

w pobliżu miejsca podania lub odległych od obszaru iniekcji – w tym raportowano 8 przypadków dysfagii (co najmniej 2 wymagały hospitalizacji); 3 przypadki niewydolności oddechowej lub duszności związanej z osłabieniem mięśnia międzyżebrowego i/lub przeponowego po wstrzyknięciu leku do kończyn dolnych; 7 zgłoszeń uogólnionego osłabienia mięśni.

Spośród wyżej opisanych raportów, siedem raportów dotyczyło zastosowania pozarejestrowanego toksyny botulinowej.

W raporcie TGA wnioskowano, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z toksyną botulinową nie jest klasyfikowana jako poważne. Większość z nich jest klasyfikowane jako zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i charakterze przejściowym. Poważne działania niepożądane są rzadkie i zwykle dotyczą rozprzestrzeniania się toksyny poza obszar leczenia, co często jest związane z iniekcją nadmiernej ilości lub nieprawidłową metodą podawania leku. Leczenie należy rozpocząć najniższą skuteczną dawką i powtórzyć po najdłuższym możliwym czasie.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Dysport z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz zaburzenia układu nerwowego.

Tabela 20. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu Dysport wg WHO

| Działanie niepożądane leku | Całkowita liczba działań niepożądanych |
|--|--|
| Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania | 1129 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 551 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 462 |
| Zaburzenia widzenia | 354 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 318 |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej | 309 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 209 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 232 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 107 |
| Zaburzenia psychiczne | 105 |
| Badania | 73 |
| Choroby ucha i błędnika | 56 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 54 |
| Problemy związane z produktem | 50 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 41 |
| Choroby serca | 36 |
| Zaburzenia naczyniowe | 36 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 32 |
| Funkcjonowanie społeczne | 27 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 14 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 11 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 10 |
| Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego | 6 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 5 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 4 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 3 |
| Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne | 3 |

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>, data dostępu 14.11.2017 r.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przez placebo dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DYS w porównaniu z BTX. Analitycy nie kwestionują wybrania jako komparatora preparatu leczniczego Botox – BTX jest jedynym preparatem objętym refundacją w ramach programu lekowego o włączenie do którego wnosi wnioskodawca.

W przypadku badań, w których analizowano skuteczności różnych dawek DYS lub BTX, wnioskodawca przedstawił wyniki tylko dla grup otrzymujących najwyższe dawki preparatów, tj. 1500 j. DYS i 300 j. BTX. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do powyższego założenia wnioskodawcy, ponieważ wspomniane dawki są zgodne z maksymalnymi jednorazowymi dawkami tych preparatów określonymi w ChPL oraz dawkami określonymi we wnioskowanym programie lekowym.

W zakresie populacji kryterium włączenia przyjęte przez wnioskodawcę jest nieco szersze niż kryteria kwalifikacji do programu lekowego – nie uwzględniono, że udar musiał nastąpić co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania, spastyczność powinna być oceniona ≥ 2 w skali MAS, oraz że pacjent powinien być zdolny do przyjęcia pozycji stojącej. Jednak w opinii analityków populacja uwzględniona w badaniach włączonych do AKL jest zbliżona do populacji objętej programem lekowym. Badania włączone do AKL są zbliżone pod względem kryteriów włączenia oraz metod monitorowania leczenia do warunków określonych we wnioskowanym programie. Spośród najbardziej istotnych różnic, mogących skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej, najważniejsze dotyczyło czasu od wystąpienia udaru do momentu podania leczenia – było to ok. średnio 3,35 lat w badaniu Pittcock 2003, do nawet 6,37 lat w badaniu Kaji 2010.

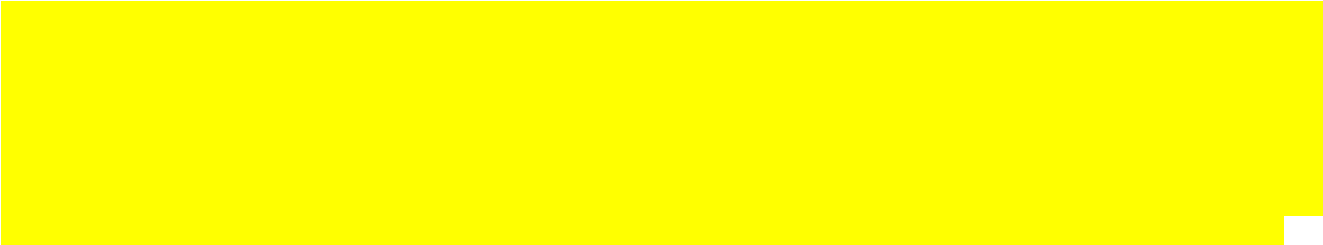
Obydwa leki są preparatami toksyny botulinowej, w związku z czym zbliżona skuteczność działania i profil bezpieczeństwa są uzasadnione.

warto zwrócić uwagę na wyniki porównania leku Botox z placebo. Dla porównania BTX vs PLC jedynym punktem końcowym, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami był spadek napięcia mięśni w skali MAS w 4. tygodniu – w grupie BTX spadek napięcia mięśni był istotnie statystycznie większy niż w PLC. Na znaczny efekt placebo w badaniach klinicznych włączonych do AKL zwrócono także uwagę w AWA dla preparatu Botox z 2016 r. przygotowaną do wniosku 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)”. Znaczny efekt placebo został także podkreślony w stanowisku Rady Przejrzystości we wspomnianej sprawie (SRP nr 58/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku) i rekomendacji Prezesa AOTMiT (nr 39/2016 z dn. 11.07.2016 r.) We wspomnianych rekomendacjach wskazano, że mimo poprawy niektórych wartości pierwszorzędowych i drugorzędowych pomiarów etapowych i końcowych, wyniki leczenia nie są przekonujące ze względu na niepewne korzyści kliniczne.

We włączonych do AKL badaniach nie analizowano punktów końcowych związanych z jakością życia, co stanowi ograniczenie analizy. W analizie nie przedstawiono również wyników dla wszystkich punktów związanych z monitorowaniem leczenia określonych w programie lekowym, tj. nie przedstawiono wyników dla wpływu DYS i BTX na wynik testu oceniającego stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council oraz opisowej oceny czynności stania i chodu.

Zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, zmęczenie, choroby

grypopodobne, reakcje w miejscu podania, upadek, osłabienie mięśni, ból mięśni i dysfagia. Odnalezione komunikaty bezpieczeństwa wskazują także na ryzyko wystąpienia objawów botulizmu w wyniku rozprzestrzenienia preparatów toksyny botulinowej z rejonu podania. W komunikatach podkreślono także konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas podawania leków pacjentom, u których występowały zaburzenia neurologiczne lub dysfagia albo zadławienie. Wskazano w nich także na niewymienialność poszczególnych preparatów toksyny botulinowej.



Główne ograniczenie analizy stanowi brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami, ponieważ konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego obniża wiarygodność wyników. Ograniczeniem są także różnice w definicjach części punktów końcowych w poszczególnych badaniach, uniemożliwiające uwzględnienie ich wyników w ramach porównania pośredniego

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

Cel analizy

Oszacowanie ekonomicznych aspektów związanych z refundacją preparatu Dysport w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w obrębie stawu skokowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. produkt leczniczy Dysport (toksyna botulinowa A) porównywano z produktem leczniczym Botox (toksyna botulinowa A).

Perspektywa

Uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku wnioskowanej technologii nie dochodzi do współpłacenia ze strony pacjentów.

Horyzont czasowy

Przyjęto 17-tygodniowy horyzont czasowy (1 cykl leczenia).

Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy nie dyskontowano efektów i kosztów.

Model

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty ocenianego leku i komparatora.

Analizę podstawową przeprowadzono w 3 wariantach tj. uwzględniając ceny leków bez RSS, z RSS oraz na podstawie danych z komunikatu DGL.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu przyjęto na podstawie wyników AKL, że skuteczność i bezpieczeństwo leku Dysport i Botox są zbliżone. W związku z tym nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty leków, ponieważ inne koszty leczenia (koszty kwalifikacji, podania i monitorowania) nie są kosztami różnicującymi porównywane technologie.

Koszt wnioskowanej technologii uwzględniono w trzech wariantach, tj. w wariantach z RSS i bez RSS na podstawie wniosku refundacyjnego oraz dodatkowo na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-luty 2017,

Przyjęto średnie dawkowanie dla mięśni objętych wnioskiem refundacyjnym u pacjentów

Koszt technologii opcjonalnej (Botox) uwzględniono w dwóch wariantach, tj. na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 (wariant analizy bez RSS) oraz na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-luty 2017

(taką samą cenę przyjęto w wariantcie obliczeń z RSS oraz w wariantcie uwzględniającym ceny na podstawie DGL). Przyjęto dawkowanie zgodnie z zapisami programu lekowego B.83 („leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (icd-10 i61, i63, i69)”), a tym samym zgodne z ChPL Botox, tj. 300 j.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów dane kosztowe z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) są tożsame z perspektywą NFZ. W związku z powyższym w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – CMA

| | Koszt leczenia [zł] | Dysport vs. Botox [zł] |
|------------------------|---------------------|------------------------|
| Wariant z RSS | | |
| Dysport | [redacted] | [redacted] |
| Botox | 1 666,54 | [redacted] |
| Wariant bez RSS | | |
| Dysport | [redacted] | [redacted] |
| Botox | 1 929,00 | [redacted] |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox natomiast w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie leku Dysport jest droższe od stosowania leku Botox.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z wynikami AKL, które świadczą o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie leku Dysport i Botox, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Dysport, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

- Dla dawki 300 j.: [redacted] zł w wariantcie z RSS i 404,01 zł w wariantcie bez RSS;
- Dla dawki 500 j.: [redacted] zł w wariantcie z RSS i 673,35 zł w wariantcie bez RSS.

Obliczone ceny progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariantcie z RSS i niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariantcie bez RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jedynym parametrem niepewnym w analizie jest dawkowanie wnioskowanego leku. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny dawkowania – [redacted]

[redacted] W wariantcie maksymalnym uwzględniono maksymalną zalecaną dawkę leku Dysport zgodnie z ChPL i wnioskowanym programem lekowym.

Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że w wariantcie minimalnym uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox o ok. [redacted] natomiast w wariantcie maksymalnym stosowanie leku Dysport jest droższe od stosowania leku Botox o ok. [redacted] W dodatkowym wariantcie analizy

z uwzględnieniem ceny wnioskowanego leku na podstawie komunikatu DGL stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox o ok. [redacted].

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS

| Wariant analizy | Dysport vs. Botox [zł] |
|---|------------------------|
| Minimalny | [redacted] |
| Podstawowy | [redacted] |
| Maksymalny | [redacted] |
| Ceny na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-luty 2017 | [redacted] |

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | NIE | Przyjęto technikę minimalizacji kosztów ze względu na wyniki AKL świadczące o podobnej skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatora. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia na potrzeby analizy ilorazu efektów i kosztów (CUR). W CMA nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | - |
| 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? | NIE | Jest to zasadne, ponieważ horyzont analizy nie przekracza 1 roku. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Jednocześnie w CMA nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów. W opinii analityków jest to zasadne ze względu na wyniki AKL świadczące o podobnej skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatora.

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 17 tygodni, ponieważ założono zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, że lek Dysport można stosować u pacjentów maksymalnie 3 razy w ciągu roku.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty wnioskowanej technologii i komparatora. Nieuwzględnienie pozostałych kosztów jest zasadne, ponieważ koszty badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji do programu, koszty podania i monitorowania leczenia są takie same niezależnie od wyboru leku w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach. Wynika to z faktu, że

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto średnie dawkowanie z badania 140 dla leku Dysport i jednocześnie maksymalne dawkowanie dla leku Botox. W opinii analityków założenie takie jest jednak zasadne, ponieważ treść wnioskowanego programu lekowego i ChPL dla leku Botox nie przewidują możliwości stosowania mniejszych dawek leku Botox. W przypadku wnioskowanego leku podane są natomiast zakresy dawkowania. Ponadto w ramach wariantu maksymalnego analizy wrażliwości testowano maksymalną dawkę leku Dysport. Warto mieć jednak na uwadze, że uwzględnienie w analizie dawkowania maksymalnego dla leku Dysport zmienia wnioskowanie z analizy, tj. stosowanie leku Dysport jest wtedy droższe niż stosowanie leku Botox.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przedstawił informacji o przeprowadzeniu walidacji modelu. Przeprowadzono jedynie przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii w leczeniu spastyczności kończyny dolnej, przy czym nie odnaleziono analiz spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Przedstawiono informację o odnalezieniu dwóch analiz ekonomicznych spełniających rozszerzone kryteria włączenia, tj. dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w spastyczności poudarowej ogółem, jednak nie przedstawiono wniosków z tych analiz.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównano koszt jednego cyklu leczenia wnioskowanym lekiem i komparatorem – Botoxem. Wyniki CMA wskazują, że stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie leku Dysport jest droższe od stosowania leku Botox.

Warto mieć na uwadze, że

W wariantcie z uwzględnieniem ceny wnioskowanego leku na podstawie komunikatu DGL stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox o ok.

W 2016 roku w Agencji oceniany był komparator dla wnioskowanej technologii. W AWA dla leku Botox wykonano analizę kosztów-użyteczności, w której porównano zastosowanie leku Botox jako uzupełnienia ówczesnej praktyki leczenia spastyczności kończyny dolnej, z ówczesną praktyką leczenia spastyczności kończyny dolnej, tj. z rehabilitacją wspomaganą farmakoterapią: baklofenem p.o. i tyzanidyną. Wyniki analizy wykazywały, że dodanie toksyny botulinowej typu A do leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym jest droższe i skuteczniejsze. 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 ([REDACTED] zł/QALY z RSS) odpowiednio w 2-letnim i 4-letnim horyzoncie czasowym. Wartości te, znajdowały się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 125 955 zł/QALY w roku 2016). Warto mieć więc na uwadze, że wnioskowany lek, tj. Dysport porównywany jest obecnie z technologią, która była nieefektywna kosztowo przy zaproponowanych ówczesnie warunkach refundacji.

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

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Dysport w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w obrębie stawu skokowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu iż wnioskowany lek ma być refundowany w ramach programu lekowego pominięto przedstawienie wyników analizy z perspektywy pacjenta, ponieważ jest ona tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym wnioskowana technologia nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu;
- nowy, w którym preparat Dysport jest finansowany ze środków publicznych jako kolejna opcja terapeutyczna w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

W analizie założono stopniowe przejmowanie rynku od leku Botox – jedyne obecnie refundowanego we wnioskowanym wskazaniu preparatu toksyny botulinowej. Stopień przejęcia udziału oszacowano na podstawie danych NFZ za IV kwartał 2016 roku dotyczących refundacji poszczególnych produktów leczniczych (Botox, Dysport, Xeomin) w ramach programu lekowego B.57, czyli w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z udziałem toksyny botulinowej typu A. Skorzystano z danych dotyczących leczenia spastyczności kończyny górnej, ponieważ nie były jeszcze dostępne dane dotyczące programu lekowego B.83, w ramach którego leczona jest spastyczność kończyny dolnej.

Oprócz wariantu podstawowego analizy przeprowadzono analizę wrażliwości, w której obliczono wyniki dla scenariusza minimalnego i maksymalnego, w zależności od przyjętego dawkowania, liczby pacjentów leczonych preparatem Dysport oraz od czasu i stopnia przejęcia udziału w rynku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto analogicznie jak w AWA Botox z 2016 roku (nr OT.4351.18.2016), w której do oszacowania populacji wykorzystano dane 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 a także opinii ekspertów. Przyjęto również, że do programu lekowego co roku będzie kwalifikowana ta sama liczba pacjentów, natomiast tylko część z nich będzie kontynuowała leczenie w kolejnych latach.

Liczbę osób, które będą kontynuować leczenie w kolejnych latach wnioskodawca oszacował jako odsetek liczby podań w poszczególnych cyklach, przedstawiony w tabeli 16. Zgodnie z ChPL Dysport przyjęto 1 podanie co 4 miesiące, czyli 12 cykli w ciągu 4 lat analizy. Przyjęto, na podstawie założeń z AWA Botox z 2016 roku, że w scenariuszu podstawowym i maksymalnym 1 pacjent będzie wymagał przeciętnie 5,8 podania leku w ciągu

4 lat terapii. Natomiast w scenariuszu minimalnym wnioskodawca przyjął założenie, na podstawie [redacted] w ciągu 4 lat leczenia.

Tabela 24. Założenia analizy scenariuszowej – liczba podań/pacjenta

| Cykl | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | Łącznie |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Wariant podstawowy/ maksymalny | 1 | 0,54 | 0,62 | 0,54 | 0,50 | 0,46 | 0,43 | 0,39 | 0,36 | 0,33 | 0,31 | 0,28 | 5,8 |
| Wariant minimalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono takie same koszty jak w analizie ekonomicznej, tj. uwzględniono wyłącznie koszt analizowanego leku (Dysport) i technologii opcjonalnej (Botox). Jako nieróżniące wnioskodawca zakwalifikował koszty podania i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Koszty produktu leczniczego Dysport uwzględniono analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca zdecydował się przedstawić również wariant z cenami oszacowanymi wg danych DGL NFZ, [redacted].

W scenariuszu podstawowym przyjęto średnie dawkowanie na podstawie badania 140 dla mięśni objętych wnioskiem refundacyjnym, w scenariuszu maksymalnym przyjęto maksymalną dopuszczalną dawkę w programie lekowym, a dawkowanie w scenariuszu minimalnym oparto na danych z badania 140 dla mięśni z kompleksu obecnie ostrzykiwanych w programie lekowym. Dawkowanie produktu leczniczego Botox przyjęto wg AWA Botox z 2016 roku na poziomie 300 j.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min. – maks.) | II rok (min. – maks.) | III rok (min. – maks.) | IV rok (min. – maks.) |
|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | do 30 000 | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 3810* | | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | 359 (320 – 550) | 843 (802 – 876) | 1107 (879 – 1131) | 1301 (908 – 1329) |

*wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w ramach trzech programów lekowych: B.28 (Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy), B.30 (Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym), B.57 (Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A).

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Dysport we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się z obniżeniem wydatków NFZ w wysokości [redacted] w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz zwiększeniem wydatków ok. 0,5 mln zł w I roku, 1,5 mln zł w II roku, 2,3 mln zł w III roku i 2,9 mln zł w IV roku w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł] | | | | Perspektywa NFZ (z RSS) [zł] | | | |
|------------------------------|--------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------|------------|------------|------------|
| | I rok | II rok | III rok | IV rok | I rok | II rok | III rok | IV rok |
| Scenariusz istniejący | | | | | | | | |
| Koszt produktu Botox | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt produktu Dysport | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty sumaryczne | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz nowy | | | | | | | | |
| Koszt produktu Botox | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł] | | | | Perspektywa NFZ (z RSS) [zł] | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------------------|--------|---------|--------|
| | I rok | II rok | III rok | IV rok | I rok | II rok | III rok | IV rok |
| Koszt produktu Dysport | | | | | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | | | | | |
| Koszt produktu Botox | | | | | | | | |
| Koszt produktu Dysport | | | | | | | | |
| Koszty sumaryczne | 523 240 | 1 525 269 | 2 323 463 | 2 945 763 | | | | |

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | Niewystarczająco wyjaśniono założenia dotyczące liczby podań w analizowanym okresie. Podano jedynie wyjaśnienie, iż oparto je na szacunkach wg AWA Botox (OT.4351.18.2016) oraz badania 140. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Przyjęto 4 letni horyzont czasowy, odpowiadający maksymalnemu czasowi leczenia w 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 | Brak uwag. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? | Wątpliwości budzi oszacowanie stopnia przejścia rynku wg udziałów z programu B.57, gdzie w porównaniu do wnioskowanego programu lekowego B.83 refundowany jest dodatkowy preparat toksyny botulinowej, tj. Xeomin. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | Zarówno w AKL jak i w AE komparatorem jest produkt Botox. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Dane NFZ obejmują jedynie 5 miesięcy 2017 roku, więc są niewystarczające by porównać je z założeniami wnioskodawcy. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK/? | Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania w scenariuszu podstawowym i minimalnym. W scenariuszu maksymalnym zakładana sprzedaż jest większa niż zadeklarowana wielkość dostaw. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Rozdział 3.2.1.3 AWA |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do uzasadnienia, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2 AWA |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmiany następujących parametrów: czas i odsetek przejścia udziału w rynku, liczby pacjentów otrzymujących kolejne dawki leku oraz dawkowanie. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przyjętą w modelu AWB populację docelową wnioskodawca oszacował na podstawie założeń z AWA Botox (OT.4351.18.2016). Przyjęto, że corocznie do programu lekowego zakwalifikowanych zostanie 1000 nowych pacjentów, z których część będzie przyjmowała Dysport a część Botox przez maksymalnie 4 lata. Liczba podań w ciągu tych 4 lat została przyjęta również wg założeń z AWA Botox i podana w tabeli 16 niniejszej AWA. Brak jest jednak w analizie wnioskodawcy uzasadnienia dla przyjętej liczby podań, co powoduje wątpliwości względem przyjętych wartości i może skutkować wyższymi wydatkami dla NFZ.

W ramach modelu wnioskodawca w scenariuszu podstawowym przyjął dawkowanie preparatu Dysport dla grupy mięśni jak we wnioskowanym wskazaniu. Z założeniem tym zgadzają się analitycy Agencji, należy jednak wziąć pod uwagę problem natychmiastowego wykorzystania produktu po rekonstytucji ponieważ, wg ChPL Dysport, produkt leczniczy powinien być stosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta, a część niewykorzystana powinna być usuwana. Zatem przy dostępnych opakowaniach 300 j. i 500 j. faktyczne zużycie wnioskowanego leku wynosić może 1500 j (co jest maksymalną zalecaną dawką przyjętą w programie lekowym oraz w ChPL Dysport), a więc zwiększać wydatki z budżetu płatnika publicznego.

Niepewność oszacowań związana jest również z założeniami dotyczącymi przejęcia rynku przez preparat Dysport, które przyjęto na podstawie danych NFZ. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że odsetek ten, wynoszący

Należy jednak wziąć pod uwagę, że w ramach tego programu refundowany jest także preparat Xeomin, który nie jest refundowany we wnioskowanym programie lekowym, dlatego udziały preparatu Dysport w programie lekowym B.83 mogą być wyższe od szacunków wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości uwzględnia zmianę liczebności populacji osób leczonych preparatem Dysport, sposobu dawkowania oraz czasu i odsetka przejęcia udziału w rynku.

W wariantcie minimalnym założono, że roczny udział Dysportu w rynku preparatów toksyny botulinowej w programie lekowym B.83 wyniesie . Dawkowanie w scenariuszu minimalnym przyjęto wg dawkowania w badaniu 140 dla mięśni obecnie ostrzykiwanych w programie lekowym, tj. . W wariantcie tym wydatki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS zmniejszają się o ok. 300 tys. zł w I roku, 900 tys. zł w II roku, 1,6 mln zł w III roku i 2,2 mln zł w IV roku refundacji. Natomiast przy uwzględnieniu RSS wariant ten skutkuje zwiększeniem oszczędności dla budżetu płatnika publicznego o .

W wariantcie maksymalnym przyjęto że udział w rynku . Dawkowanie w tym scenariuszu przyjęto jako maksymalne możliwe w proponowanym programie lekowym, czyli 1500 j. W wariantcie tym wydatki z perspektywy NFZ zwiększą się o refundacji przy uwzględnieniu RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS wydatki zwiększą się o ok. 2,9 mln zł w I roku, 5,8 mln zł w II roku, 8,2 mln zł w III roku oraz 10 mln zł w IV roku refundacji.

Dokładne koszty inkrementalne poszczególnych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki wariantów skrajnych.

| 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 | 523 240 | 1 525 269 | 2 323 463 | 2 945 763 | | | | |
| Wariant minimalny | 220 779 | 607 004 | 726 468 | 768 627 | | | | |
| Wariant maksymalny | 1 398 399 | 2 844 402 | 3 989 899 | 4 882 494 | | | | |

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała konieczności przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Dysport spowoduje obniżenie wydatków NFZ o ok. █████ zł w I roku, █████ zł w II roku, █████ zł w III roku i █████ zł w IV roku w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz zwiększenie wydatków ok. 0,5 mln zł w I roku, 1,5 mln zł w II roku, 2,3 mln zł w III roku i 2,9 mln zł w IV roku w wariancie bez uwzględnienia RSS. Wyniki te są niższe niż inkrementalne obciążenia budżetu NFZ przedstawione dla komparatora czyli preparatu Botox w AWA z 2016 roku (OT. 4351.18.2016), które wyniosły ok. █████ zł w I roku, █████ w II roku, █████ w III roku i █████ w IV roku w wariancie z RSS, natomiast w wariancie bez RSS ok. 4 mln zł w I roku, 8,3 mln w II roku, 11,6 mln zł w III roku oraz 14,2 mln zł w IV roku refundacji. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w AWA Botox porównanie dokonano w odniesieniu do scenariusza, w którym nie refundowano żadnego preparatu toksyny botulinowej we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym autorzy analizy uwzględnili w niej również koszty rehabilitacji, monitorowania oraz podania leczenia.

Przyjęte przez wnioskodawcę, na podstawie AWA Botox z 2016 roku, wartości populacji docelowej oraz przyrostu pacjentów w kolejnych latach obarczone są elementem niepewności, ponieważ eksperci ankietowani przez analityków Agencji weryfikujących AWA Botox, wskazywali, że populacja ta będzie wyższa niż przyjęta w założeniach. Natomiast dane NFZ DGL z pierwszych 5 miesięcy funkcjonowania programu lekowego wskazują, że populacja docelowa może być niższa niż założona przez wnioskodawcę.

Kolejne niepewności związane są z założeniami autorów AWB wnioskodawcy dotyczącymi przyjętego dawkowania oraz procentowego przyjęcia rynku przez preparat Dysport. Zarówno problem wykorzystania otwartych opakowań wnioskowanego preparatu w ciągu 24 godzin jaki i zakładany udział w rynku oszacowany na podstawie programu B.57, w którym refundowany jest dodatkowy preparat toksyny botulinowej, mogą wskazywać na większe niż zakładane wartości sprzedaży produktu leczniczego Dysport.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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 ocenianym wskazaniu.

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Dysport (toksyna botulinowa typu A) w analizowanym wskazaniu przyniesie oszczędności dla budżetu NFZ w wariantcie podstawowym z RSS oraz wzrost wydatków w wariantcie bez RSS w wysokości ok. 0,5 mln zł w I roku, 1,5 mln zł w II roku, 2,3 mln zł w III roku i 2,9 mln zł w IV roku refundacji. Największe dodatkowe wydatki wystąpią w scenariuszu maksymalnym bez uwzględnienia RSS i będą one wynosiły ok. 1,4 mln zł w I roku, 2,8 mln zł w II roku, 4 mln zł w III roku i 5 mln zł w IV roku.

Jako możliwe źródła oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją leku Dysport w omawianym wskazaniu, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na oszczędności wynikającej z wprowadzenia odpowiedników dla preparatów trastuzumabu z powodu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji. Trastuzumab jest refundowany w 100% w ramach chemioterapii i programów lekowych. Wnioskodawca założył, że wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie podwyższając przy tym kosztów leczenia dla pacjentów. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu (zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu).

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane roczne oszczędności refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatów trastuzumabu przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników.

Oszacowana przez wnioskodawcę kwota oszczędności wynikających z wprowadzenia do refundacji odpowiedników trastuzumabu wystarcza na pokrycie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego, zarówno w wariantcie podstawowym jak i maksymalnym, wynikających z objęcia refundacją preparatu Dysport.

Tabela 29. Porównanie inkrementalnych kosztów refundacji terapii preparatem Dysport i szacowanych oszczędności wynikających z wprowadzenia odpowiedników trastuzumabu – wariant podstawowy

| Wariant | Wariant podstawowy bez RSS [zł] | | | |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | I rok | II rok | III rok | IV rok |
| Koszty inkrementalne AWB | 523 240 | 1 525 269 | 2 323 463 | 2 945 763 |
| Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników trastuzumabu | 28 979 758 w każdym roku | | | |
| Różnica pomiędzy oszczędnościami a kosztami inkrementalnymi | -28 456 518 | -27 454 489 | -26 656 295 | -26 033 995 |

Tabela 30 Porównanie inkrementalnych kosztów refundacji terapii preparatem Dysport i szacowanych oszczędności wynikających z wprowadzenia odpowiedników trastuzumabu – wariant maksymalny

| Wariant | Wariant maksymalny bez RSS [zł] | | | |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | I rok | II rok | III rok | IV rok |
| Koszty inkrementalne AWB | 1 398 399 | 2 844 402 | 3 989 899 | 4 882 494 |
| Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników trastuzumabu | 28 979 758 w każdym roku | | | |
| Różnica pomiędzy oszczędnościami a kosztami inkrementalnymi | -28 456 518 | -27 454 489 | -26 656 295 | -26 033 995 |

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest zmodyfikowany w stosunku do aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”. W poniższej tabeli podkreśleniem zaznaczono zapisy, które dodano we wnioskowanym programie lekowym.

Tabela 31. Zestawienie zmian w zapisach programu lekowego

| Zapisy programu | Uwagi |
|---|--|
| <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>12. brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku (<u>zalecana</u> co najmniej raz w ciągu każdego 12 miesięcy leczenia).</p> | <p>We wnioskowanym programie lekowym dodano zapis, że rehabilitacja zalecana jest co najmniej raz w ciągu każdego 12 miesięcy leczenia. Zmiana zapisu nie wprowadza zmian w funkcjonowaniu programu, ponieważ zarówno w programie obowiązującym, jak i wnioskowanym brak rehabilitacji pomiędzy podaniami leku stanowi kryterium wykluczenia z programu.</p> |
| <p>Dawkowanie</p> <p><u>Botulinum A toxin a 500j. i Botulinum A toxin a 300j. (Dysport)</u></p> <p>1. <u>Maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1500j.:</u></p> <p>2. <u>Lek podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek zgodnych z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj.</u></p> <p>a) <u>mięsień płaszczkowy, 300 – 500 j.</u></p> <p>b) <u>mięsień brzuchaty łydki, głowa przysródkowa 100- 450 j.</u></p> <p>c) <u>mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 100 - 450 j.</u></p> <p>d) <u>mięsień piszczelowy tylny, 100 - 250 j.</u></p> <p>e) <u>mięsień zginacz długi palców, 50 - 200 j.</u></p> <p>f) <u>mięsień zginacz krótki palców, 50 - 200 j.</u></p> <p>g) <u>mięsień zginacz długi palucha, 50 - 200j.</u></p> <p>h) <u>mięsień zginacz krótki palucha, 50 – 100j.</u></p> <p>3. <u>Częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta – maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni.</u></p> | <p>We wnioskowanym programie opisano dawkowanie produktu leczniczego Dysport. Zarówno maksymalna dawka jednorazowa jak i dawkowanie dla większości mięśni są zgodne z ChPL. Wyjątek stanowi mięsień płaszczkowy, dla którego zalecana w ChPL dawka to 300–550 j., a w PL określono ją jako 300–500 j.</p> <p>Częstość podania minimum co 12 tygodni również jest zgodna z ChPL, w którym zaznaczono, że produkt Dysport można podawać co 12-16 tygodni lub rzadziej, zależnie od czasu, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, jednak nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni.</p> |

Wnioskowany program lekowy nie zawiera zmian w zakresie kryteriów kwalifikacji, czasu leczenia, podawania leku w ramach programu, badań przy kwalifikacji, monitorowania leczenia oraz monitorowania programu w stosunku do programu obowiązującego.

W programie lekowym nie podano informacji w jakiej kolejności należy stosować DYS i BTX oraz kto podejmuje decyzję, który preparat będzie zastosowany u danego pacjenta. Program nie zawiera także informacji co zrobić w sytuacji, gdy u pacjenta leczonego przez maksymalny możliwy czas ponownie wystąpią kryteria kwalifikacji do programu.

W zakresie obszarów iniekcji preparat DYS można stosować także w obrębie mięśni zginaczy palców i palucha, co jest zgodne z obszarami iniekcji wskazanymi w ChPL. Mięśnie te nie są z kolei zarejestrowane do stosowania preparatu Botox. Jest to zastanawiające w kontekście faktu, że obydwa leki są preparatami toksyny botulinowej. Jednak jak podkreślono w dodatkowych informacjach na temat bezpieczeństwa TGA i FDA, w zakresie dawkowania preparaty toksyny botulinowej są między sobą niewymiennealne.

Prof. Iwona Sarzyńska-Długosz, KW w dziedzinie neurologii, ze względu na specyfikę problemu klinicznego jakim jest spastyczność poudarowa kończyny dolnej oraz dużą pracochłonność procedury nie zauważa możliwości nadużyć związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii. W opinii pani profesor niewłaściwe zastosowanie jest potencjalnie możliwe w przypadku jednoczesowego podawania leku zarówno w leczeniu spastyczności kończyny górnej jak i dolnej. Takie leczenie jest możliwe, ale niezbędne jest zwrócenie uwagi na zalecenie przestrzegania maksymalnej bezpiecznej dawki toksyny na jedną sesję leczenia tj. nie więcej niż 1500j. preparatu Dysport.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej u dorosłych 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 13.11.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego 'Dysport'. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacji pozytywnej HAS 2006 zwraca się uwagę na uznanie preparatu Dysport za lek pierwszego rzutu w leczeniu miejscowej spastyczności kończyn górnych i dolnych (w połączeniu z fizjoterapią). W dokumencie nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją. W rekomendacji negatywnej AWMSG 2017 zaznaczono, że lek Dysport nie może zostać zatwierdzony do użytku ze względu na brak wniosku ze strony producenta oraz brak oceny wykonanej przez AWMSG oraz NICE.

Dodatkowo, organizacja NICE nie podjęła jeszcze decyzji w sprawie rekomendowania leków do stosowania w ogniskowej spastyczności kończyn górnych i dolnych po udarze mózgu. Jednak według dokumentu NICE 2014 decyzja w sprawie rekomendacji w zakresie spastyczności kończyn dolnych obejmuje ocenę jedynie preparatu Botox. Lek Dysport, wraz z preparatami Botox i Xeomin, oceniany jest tylko w zakresie spastyczności kończyn dolnych.

Należy także wspomnieć, że organizacja SCM (Szkocja) rekomenduje preparat Dysport w ograniczonym zakresie w leczeniu ogniskowych spastyczności mięśni ramion w połączeniu z fizjoterapią.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla leku Dysport / toksyna botulinowa typu A

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------------------|---|---|
| AWMSG 2017 (Walia) | ogniskowa spastyczność kończyn dolnych | Rekomendacja negatywna: <u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji zaznaczono, że lek Dysport nie może zostać zatwierdzony do użytku w NHS Wales w leczeniu objawowym ogniskowych spastyczności kończyn dolnych u dorosłych, ze względu na brak wniosku ze strony producenta oraz braku oceny wykonanej przez AWMSG oraz NICE. |
| NICE 2014 (Anglia) | ogniskowa spastyczność kończyn górnych i dolnych po udarze mózgu | Decyzja w sprawie rekomendacji nie została jeszcze podjęta. |
| HAS 2006 (Francja) | objawowe leczenie spastyczności kończyn górnych i/lub kończyn dolnych | Rekomendacja pozytywna: <u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji zaznaczono, że lek, Dysport został wybrany na lek pierwszego rzutu w leczeniu miejscowej spastyczności kończyn górnych i dolnych (w połączeniu z fizjoterapią). |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|---------------------------|---|------------------------------|
| Austria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Belgia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Bułgaria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Chorwacja | nie wprowadzony do obrotu | nie wprowadzony do obrotu | nie wprowadzony do obrotu |
| Cypr | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Czechy | 100,00% | brak ograniczeń | nie |
| Dania | nie dotyczy | nie zarejestrowano wszystkich wskazań, refundacja dotyczy pozostałych wskazań | nie |
| Estonia | 100,00% | brak ograniczeń/produkt wyłącznie do użytku w szpitalu | nie |
| Finlandia | nie dotyczy | nie zarejestrowano wszystkich wskazań, refundacja dotyczy pozostałych wskazań | nie |
| Francja | 100,00% | brak ograniczeń/produkt wyłącznie do użytku w szpitalu | nie |
| Grecja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Hiszpania | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Holandia | 100,00% | brak ograniczeń | nie |
| Irlandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Islandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Liechtenstein | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Litwa | 100,00% | brak ograniczeń/produkt wyłącznie do użytku w szpitalu | nie |
| Luksemburg | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Łotwa | 100,00% | brak ograniczeń/produkt wyłącznie do użytku w szpitalu | nie |
| Malta | nie dotyczy | nie dotyczy | nie |
| Niemcy | 100,00% | brak ograniczeń | nie |
| Norwegia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie |
| Portugalia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Rumunia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Słowacja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie |
| Słowenia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Szwajcaria | nie dotyczy | nie zarejestrowano wszystkich wskazań, refundacja dotyczy pozostałych wskazań | nie |
| Szwecja | nie dotyczy | nie zarejestrowano wszystkich wskazań, refundacja dotyczy pozostałych wskazań | nie |
| Węgry | nie dotyczy | nie zarejestrowano wszystkich wskazań, refundacja dotyczy pozostałych wskazań | nie |
| Wielka Brytania | nie dotyczy | nie zarejestrowano wszystkich wskazań, refundacja dotyczy pozostałych wskazań | nie |
| Włochy | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |

*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017. Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Dysport jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Estonii, Francji, Litwie i Łotwie finansowanie Dysportu jest ograniczone do użytku wyłącznie w szpitalach. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.10.2017, znak PLA.4604.682.2017.PB.4 (data wpływu do AOTMiT 04.10.2017), 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dysport 300 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, EAN: 5909991072094,
- Dysport 500 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, EAN: 5909990729227.

we wskazaniu: „spastyczność kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych.

Wnioskowany produkt leczniczy był do tej pory oceniany w agencji we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Zarówno Prezes AOTMiT jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie ww. leku ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Rekomendacje uzasadniono udowodnioną skutecznością terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego oraz odczuwania bólu.

W 2016 roku we wskazaniu leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej oceniany był konkurencyjny produkt leczniczy Botox, który zarówno od Prezesa AOTMiT jak i Rady Przejrzystości otrzymał rekomendacje negatywne. Uzasadniono je brakiem przekonujących dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Stopa końsko-szpotawa jest najczęstszą postacią poudarowej spastyczności kończyny dolnej. Jest ona następstwem nadmiernego napięcia mięśniowego spowodowanego przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Najistotniejszą konsekwencją jest ograniczenie zakresu ruchów, niewłaściwa postawa oraz ból i skurcze mięśni.

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

Aby zapobiec pogorszeniu stanu chorego, którego skutkuje utrwaleniem się przykurczów i nieodwracalnych zmian w postaci zwłóknienia oraz kostnienia w obrębie mięśni i stawów, należy jak najszybciej wprowadzić odpowiednie leczenie. Polega ono na rehabilitacji oraz leczeniu farmakologicznym, do którego zalicza się: leki doustne (benzodiazepiny, tizanidyna, baklofen, dantroleum, mydocalm), leki dokanałowe (baklofen) oraz leki podawane miejscowo (toksyna botulinowa, alkohol, fenol).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Dysport we wnioskowanym wskazaniu wskazał produkt leczniczy Botox. Jest to jedyny refundowany lek do miejscowego leczenia spastyczności kończyny dolnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W AKL przeprowadzono porównanie pośrednie przez PLC dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DYS w porównaniu z BTX. Analitycy nie kwestionują wyboru komparatora.

[redacted]. Obydwa leki są preparatami toksyny botulinowej, w związku z czym zbliżona skuteczność działania i profil bezpieczeństwa są uzasadnione.

[redacted] warto zwrócić uwagę na wyniki porównania leku Botox z placebo. Dla porównania BTX vs PLC jedynym punktem końcowym, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami był spadek napięcia mięśni w skali MAS w 4. tygodniu – w grupie BTX spadek napięcia mięśni był istotnie statystycznie większy niż w PLC. Na znaczny efekt placebo w badaniach klinicznych włączonych do AKL dla leku Botox zwrócono uwagę w AWA dla preparatu Botox z 2016 r., w stanowisku Rady Przejrzystości we wspomnianej sprawie (SRP nr 58/2016) i w rekomendacji Prezesa AOTMiT (nr 39/2016). We wspomnianych rekomendacjach wskazano, że mimo poprawy niektórych wartości pierwszorzędowych i drugorzędowych pomiarów etapowych i końcowych, wyniki leczenia nie są przekonujące ze

względu na niepewne korzyści kliniczne.

Nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów związanych z monitorowaniem leczenia określonych w programie lekowym, tj. nie przedstawiono wyników dla wpływu DYS i BTX na wynik testu oceniającego stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council oraz opisowej oceny czynności stania i chodu.

Główne ograniczenie AKL stanowi brak badań bezpośrednio porównujących DYS z BTX, gdyż konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego obniża wiarygodność wyników. Ograniczeniem są także różnice w definicjach części punktów końcowych w poszczególnych badaniach, uniemożliwiające uwzględnienie ich wyników w ramach porównania pośredniego oraz brak wyników oceny jakości życia pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania, upadek, osłabienie mięśni, ból mięśni i dysfagia.

Odnalezione komunikaty bezpieczeństwa wskazują na ryzyko wystąpienia objawów botulizmu w wyniku rozprzestrzenienia preparatów toksyny botulinowej z rejonu podania. Podkreślono konieczność zachowania ostrożności podczas podawania leków pacjentom, u których występowały zaburzenia neurologiczne lub dysfagia albo zadławienie. Wskazano także na niewymienialność poszczególnych preparatów toksyny botulinowej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki CMA wskazują, że stosowanie leku Dysport jest tańsze o [redacted] zł od stosowania leku Botox w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie leku Dysport jest droższe o [redacted] zł od stosowania leku Botox. W wariantcie z uwzględnieniem ceny wnioskowanego leku na podstawie komunikatu DGL stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox o ok. [redacted].

Jedynym parametrem niepewnym w analizie jest dawkowanie wnioskowanego leku. Uwzględnienie w analizie dawkowania maksymalnego dla leku Dysport zmienia wnioskowanie z analizy w wariantcie z RSS, tj. stosowanie leku Dysport jest wtedy droższe niż stosowanie leku Botox (o [redacted] zł).

W związku z wynikami AKL, które świadczą o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie leku Dysport i Botox, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Dysport, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

- Dla dawki 300 j.: [redacted] zł w wariantcie z RSS i 404,01 zł w wariantcie bez RSS;
- Dla dawki 500 j.: [redacted] zł w wariantcie z RSS i 673,35 zł w wariantcie bez RSS.

Obliczone ceny progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariantcie z RSS i niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariantcie bez RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS będzie oznaczała oszczędności w wysokości [redacted], a w wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki w wysokości ok. 0,5 mln zł w I roku, 1,5 mln zł w II roku, 2,3 mln zł w III roku i 2,9 mln zł w IV roku.

Wątpliwości analityków budzą założenia dotyczące liczby chorych leczonych toksyną botulinową po pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów należy rozważyć możliwy wzrost populacji docelowej, co będzie skutkowało większymi wydatkami z budżetu NFZ.

Innymi ograniczeniami AWB są przyjęte średnie dawkowanie Dysportu, które nie uwzględnia konieczności zużycia otwartych opakowań wnioskowanego leku w ciągu 24 godzin oraz prognozowane przejęcie udziałów Dysportu oszacowane na podstawie udziałów rynkowych analogicznych leków w programie lekowym B.57, w ramach którego refundowany jest dodatkowy preparat toksyny botulinowej (Xeomin).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zarówno maksymalna dawka jednorazowa jak i dawkowanie dla większości mięśni są zgodne z ChPL są zgodne z opisanym we wnioskowanym PL dawkowaniem preparatu Dysport. Wyjątek stanowi mięsień płaszczkowaty, dla którego zalecana w ChPL dawka to 300–550 j., a w PL określono ją jako 300–500 j.

W PL nie podano informacji w jakiej kolejności należy stosować DYS i BTX oraz kto podejmuje decyzję, który preparat będzie zastosowany u danego pacjenta. Program nie zawiera także informacji co zrobić w sytuacji, gdy u pacjenta leczonego przez maksymalny możliwy czas ponownie wystąpią kryteria kwalifikacji do programu.

W zakresie obszarów iniekcji preparat DYS można stosować także w obrębie mięśni zginaczy palców i palucha, co jest zgodne z obszarami iniekcji wskazanymi w ChPL. Mięśnie te nie są z kolei zarejestrowane do stosowania preparatu Botox, co jest zastanawiające w kontekście faktu, że obydwa leki są preparatami toksyny botulinowej. Jednak, jak podkreślono w dodatkowych informacjach na temat bezpieczeństwa TGA i FDA, w zakresie dawkowania preparaty toksyny botulinowej są między sobą niewymienne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 1 negatywną. W rekomendacji pozytywnej HAS 2006 zwraca się uwagę na uznanie preparatu Dysport za lek I-rzutu w leczeniu miejscowej spastyczności kończyn górnych i dolnych (w połączeniu z fizjoterapią). W rekomendacji negatywnej AWMSG 2017 zaznaczono, że lek Dysport nie może zostać zatwierdzony do użytku ze względu na brak wniosku ze strony producenta oraz brak oceny wykonanej przez AWMSG oraz NICE.

NICE nie podjęła jeszcze decyzji w sprawie rekomendowania leków do stosowania w ogniskowej spastyczności kończyn górnych i dolnych po udarze mózgu. Jednak wg dokumentu NICE 2014 decyzja w sprawie rekomendacji w zakresie spastyczności kończyn dolnych obejmuje ocenę jedynie preparatu Botox. Lek Dysport, wraz z preparatami Botox i Xeomin, oceniany jest tylko w zakresie spastyczności kończyn dolnych

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|------------------------|
| 1. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6 przedstawionych w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> [redacted] | TAK | Uzupełniono. |
| 2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 przedstawionych w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka: (§ 6. ust. 4 pkt 1 Rozporządzenia) <u>Wyjaśnienie:</u> [redacted] | TAK | Uzupełniono. |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie zamieszczono informacji o wkładzie poszczególnych autorów w opracowanie analizy.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie podano kompetencji niezbędnych do zastosowania ocenianej technologii (podano jedynie informacje, że „Dysport powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy”).
- Nie wskazano, czy zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie powinno być stosowane bezterminowo czy przez czas ograniczony.
- Nie przedstawiono informacji o walidacji i istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu kwestionariuszy.

Analiza wpływu na budżet:

- Oszacowanie liczby podań wnioskowanego leku w analizowanym horyzoncie czasowym nie zostało wystarczająco wyjaśnione

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|--------------|--|
| | |
| | |
| | |
| Dunne 2012 | Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ; Multicentre Study Group. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. Clin Rehabil. 2012 Sep;26(9):787-97. |
| Kaji 2010 | Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; 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. |
| Pittock 2003 | Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovský P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc Dis. 2003;15(4):289-300. |
| REFLEX | Esquenazi A, 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. PM&R, Volume 7, Issue 9, S98-S99. Wein T, Esquenazi A et al. OnabotulinumtoxinA Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results from a Double-Blind, 102 Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. Presented at the American Academy of Neurology (AAN 2015), April 18–25, 2015, Washington, DC. |

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|--------------|--|
| AHA/ASA 2016 | Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research Stroke. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016 Jun;47(6):e98-e169 |
| AWMSG 2017 | Appraisal information botulinum A toxin (Dysport) powder for solution for injection, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2638 |
| CSBPR 2015 | Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015; International Journal of Stroke 2016, Vol. 11(4) 459–484 |
| DGN 2012 | Federführend Prof. Dr. Joachim Liepert, Allensbach; Therapie des spastischen Syndroms, Entwicklungsstufe: S1; Stand: September 2012; AWMF-Registernummer: 030/078 |
| EC 2009 | Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European Consensus Table On The Use Of Botulinum Toxin Type A In Adult Spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13–25. |
| ESO 2008 | Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO). Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457–507. |
| HAS 2006 | Dysport 500 Units, Speywood, powder for solution for injection Box of 1 vial of powder https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct_2918_dysport_ang.pdf |
| HQO 2015 | Quality-Based Procedures: Clinical Handbook for Stroke (Acute and Postacute). Health Quality Ontario and Ministry of Health and Long-Term Care. December 2015 (Revised, originally published February 2015). |
| IHF 2010 | Irish Heart Foundation: Council for Stroke. National Clinical Guidelines and Recommendations for the Care of People with Stroke and Transient Ischaemic Attack. Revised Version. March 2010. |
| NHS 2014 | Re-submission clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 300 units and 500 units (Dysport); https://tinyurl.com/y7ghvx5h |

| | |
|------------|--|
| NICE 2013 | Stroke rehabilitation in adults; Clinical guideline Published: 12 June 2013 |
| NSF 2010 | Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010. |
| PTN 2016 | Sławek J, et al. Leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu - rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów. Polski Przegląd Neurologiczny 12, 65–79 (2016). |
| RCP 2016 | Royal College of Physicians National Clinical Guideline for Stroke. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. Fifth Edition 2016. |
| SfoNZ 2010 | New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. |
| 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. |

Pozostałe publikacje

| | |
|-----------------|---|
| AWA Botox | Analiza weryfikacyjna Agencji Botox (OT.4351.18.2016) |
| Bohannon 1986 | Bohannon RW. Interrater of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. Phys Ther 1986; 67: 206–207. |
| ChPL Botox | Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox |
| ChPL Dysport | Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport |
| Farina 2008 | Farina Setal. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. Functional Neurology 2008; 23(2): 87-91 |
| FDA Safety | https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125274 , dostęp: 14.11.2017 |
| Kmieć 2008 | Tomasz Kmieć, Spastyczność – leczenie farmakologiczne. Opieka paliatywna nad dziećmi - Tom XVI / 2008 |
| MHRA 2007 | Botulinum toxin products: rare but serious risks https://www.gov.uk/drug-safety-update/botulinum-toxin-products-rare-but-serious-risks ; dostęp: 14.11.2017 |
| Szczeklik 2015 | Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 |
| Szczeklik 2016 | Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016. |
| TGA 2009 | Therapeutic Goods Administration. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volume 28, Number 1, February 2009, dostęp online: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/aadrb-0902.pdf , dostęp: 14.11.2017 |
| Wasilewska 2010 | Wasilewska L. Problemy pielęgnacyjne w opiece nad chorym ze spastycznością. Problemy Pielęgniarstwa 2010; 18 (3): 363–367. |

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2017.

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2017.

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2017.

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet z analiza racjonalizacyjną dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgowym u dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2017.