



## Rekomendacja nr 82/2017

z dnia 8 grudnia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją leku Dysport 300 j. (Clostridium  
botulinum typ A) proszek do sporządzania roztworu do  
wstrzykiwań, 1 fiolka oraz leku Dysport 500 j. (Clostridium  
botulinum typ A) proszek do sporządzania roztworu do  
wstrzykiwań, 1 fiolka w ramach programu lekowego: „Leczenie  
spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dysport 300 j. (Clostridium botulinum typ A) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka kod EAN: 5909991072094;
- Dysport 500 j. (Clostridium botulinum typ A) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka kod EAN: 5909990729227;

w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Analiza kliniczna nie wykazała znaczących różnic, pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa, pomiędzy wnioskowaną technologią, a aktualnie refundowanym komparatorem. Należy jednak wskazać, że wnioskowana technologia powinna być stosowana podczas rehabilitacji, ponieważ w takim połączeniu terapia osiągnie najkorzystniejszy efekt, co znajduje potwierdzenie w międzynarodowych wytycznych klinicznych. Ograniczeniem analizy klinicznej jest jednakże brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię oraz komparator, wobec czego zastosowano metodę porównania pośredniego.



Komunikaty odnoszące się do bezpieczeństwa wskazują na ryzyko wystąpienia objawów botulizmu w wyniku rozprzestrzenienia preparatów toksyny botulinowej z rejonu podania, więc podkreślenia wymaga konieczność zachowania ostrożności podczas podawania leków pacjentom.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie nieznacznie tańsze od stosowanej obecnie refundowanej technologii, jednak jedynie po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Analiza wpływu na budżet wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna z perspektywy płatnika publicznego, po uwzględnieniu RSS, będzie skutkowała nieznaczną oszczędnością.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Dysport 300 j. (Clostridium botulinum typ A) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka kod EAN: 5909991072094, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDACTED]
- Dysport 500 j. (Clostridium botulinum typ A) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka kod EAN: 5909990729227, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego: „leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu“, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1055.3 toksyny botulinowe - 3. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu podziału ryzyka (RSS).

### **Problem zdrowotny**

Spastyczność jest stanem nadmiernego napięcia mięśniowego wraz ze zwiększonym przykurczem w obrębie ścięgien. Przyczynami spastyczności mogą być zarówno urazy tkanki nerwowej, jak i stwardnienie rozsiane czy nowotwór mózgu.

Stopa końsko-szpotawa (kody ICD-10 I61, I63, I69 dotyczą następstw chorób naczyńniowych mózgu) jest najczęstszą postacią spastyczności kończyny dolnej powstałej na skutek udaru.

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.

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 antygravitacyjnych i przejawia się m.in. obrazem stopy końsko-szpotawej, czyli utrwalonym zgięciu podeszwowym stopy.

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.

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%. 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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, tolperyzon;
- leki dokanałowe: baklofen w pompie (ITB);
- leki podawane miejscowo (domięśniowo): toksyna botulinowa BTXA, alkohol, fenol.

Stosowana jest również elektrostymulacja w połączeniu z toksyną botulinową.

Jedyną refundowaną technologią lekową w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn dolnych jest toksyna botulinowa typu A (Botox).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholin. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholin. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.

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 acetylocholin, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej.

Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym;
- kurczowy kręcz szyi u dorosłych;
- kurcz powiek u dorosłych;
- połowiczny kurcz twarzy u dorosłych;
- spastyczność ogniskowa kończyn górnych u dorosłych;
- nadmierna potliwość pach;

Wnioskowane wskazanie w stosunku do wskazania rejestracyjnego jest węższe

Obecnie lek Dysport jest refundowany w ramach innych wskazań niż aktualnie oceniane.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił:

- 2 randomizowane badania kliniczne porównujące produkt leczniczy Dysport z placebo:
  - Pittock 2003; okres obserwacji: 12 tygodni; liczba pacjentów: 115 w tym 60 otrzymywało Dysport 1500 j. oraz 55 otrzymywało placebo; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, niekompletnych danych nt. efektów oraz selektywnego raportowania; nieznane jest ryzyko popełnienia błędu zaślepienia oceny efektów; ogólna jakość badania: niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen
  - [redacted] ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała, że badanie charakteryzuje się [redacted]
- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące produkt leczniczy Botox (BTX) z placebo:
  - Dunne 2012; okres obserwacji: 12 tygodni; liczba pacjentów: 42 w tym 28 otrzymywało Botox 300 j. oraz 14 placebo; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów, niekompletnych danych nt. efektów oraz selektywnego raportowania; ogólna jakość badania: niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen.
  - Kaji 2010; okres obserwacji: 12 tygodni; liczba pacjentów: 120 w tym 58 otrzymywało Botox 300 j. oraz 62 placebo; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów, niekompletnych danych nt. efektów oraz selektywnego raportowania; ogólna jakość badania: niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen.
  - REFLEX; okres obserwacji: 12 tygodni; liczba pacjentów: 468 w tym 233 otrzymywało Botox 300-400 j. oraz 235 placebo; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

wykazała, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu niekompletnych danych nt. efektów oraz selektywnego raportowania; nieznane jest ryzyko popełnienia błędu metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów; ogólna jakość badania: niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen.

Dodatkowo, w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono

W przypadku badań, w których analizowano skuteczności różnych dawek Dysport (DYS) lub Botox, wnioskodawca przedstawił wyniki tylko dla grup otrzymujących najwyższe dawki preparatów (tj. 1500 j. DYS i 300 j. BTX), co jest zgodne z maksymalnymi jednorazowymi dawkami tych preparatów określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Dysport 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  $\geq 2$  w skali MAS
- pacjent powinien być zdolny do przyjęcia pozycji stojącej.

Jednak w opinii agencji populacja jest zbliżona do populacji objętej programem lekowym. Badania włączone do analizy klinicznej 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 od średnio 3,35 lat w badaniu Pittock 2003, do 6,37 lat w badaniu Kaji 2010.

Wyniki metaanaliz zostały zestawione dla porównań:

- Dysport vs placebo;
- Botox vs placebo;
- Porównanie pośrednie: Dysport vs Botox.

Z uwagi na aktualną refundację produktu Botox, stanowiącego aktywne leczenie finansowane ze środków publicznych, poniżej skoncentrowano się na wynikach porównania pośredniego.

### Skuteczność

Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem choroby, dla których porównanie pośrednie było możliwe, obejmowały:

- Ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie przez lekarza

Ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie po wstrzyknięciu badanej interwencji była wykonywana przez lekarza zgodnie ze skalą *Clinical Global Impression (CGI)*. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla tego punktu końcowego.

- Średnia zmiana napięcia mięśni na skali MAS

Zmodyfikowana skala Ashworth (ang. *Modified Ashworth Scale*, MAS) służy do oceny napięcia mięśni.

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

Obydwa leki są preparatami toksyny botulinowej, w związku z czym, zbliżona skuteczność działania jest uzasadniona.

#### *Bezpieczeństwo*

Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport wskazuje na częste ogólne działania niepożądane w postaci astenii, zmęczenia, objawów grypopodobnych, bólu oraz krwaka w miejscu wstrzyknięcia. W odniesieniu do działań niepożądanych swoistych dla spastyczności ogniskowej kończyny dolnej u dorosłych, odnotowano: osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból, krwiak, wysypka, świąd), upadek, osłabienie mięśni, ból mięśni oraz dysfagia.

W ChPL zawarto również informację 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 przeżywania nerwowo-mięśniowego, 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.

Odnaleziono również następujące doniesienia instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków:

- Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wydała trzy komunikaty (maj 2012 r., lipiec 2015 r. i lipiec 2016 r.) odnoszące się do produktu leczniczego. Raporty po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że 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), które były zgłaszane po upływie kilku godzin po wstrzyknięciu. Dysfagia i trudności w oddychaniu mogą zagrażać życiu. 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.
- Agencja ds. regulacji leków w Wielkiej Brytani (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) wydała komunikat (październik 2007 r.) dotyczący leków zawierających

toksynę botulinową typu A, w którym zasygnalizowano ryzyko rozprzestrzeniania się toksyny poza miejsce podania. Skutkuje to 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.

- Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*) wydała komunikat (luty 2009 r.), w którym 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. 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.
- Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Dysport z podziałem na typy. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz zaburzenia układu nerwowego.

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem, co powoduje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego obniżającego wiarygodność wyników z uwagi na charakter tej metody porównania. Stwierdzono również różnice w definicjach części punktów końcowych w poszczególnych badaniach, uniemożliwiające uwzględnienie ich wyników w ramach porównania pośredniego.
- Efekt placebo odnotowany w badaniach RCT jest wysoki, co może zaburzać ocenę rzeczywistej skuteczności terapii toksyną botulinową. [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. W pozostałych punktach nie odnotowano takich różnic. 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



lecniczego 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 dokumentach 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 analizy klinicznej badaniach nie analizowano punktów końcowych związanych z jakością życia, co stanowi istotne ograniczenie wnioskowania z uwagi na charakter dolegliwości jaką jest spastyczność;
- W analizie 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;

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- Uwzględnienie w analizie wyników niepublikowanych badań oraz brak pełnotekstowych publikacji w przypadku niektórych badań ( [REDACTED] oraz REFLEX);
- W badaniach Pittock 2003 i Dunne 2012 nie podano wartości wyjściowych na skali MAS, wobec czego nie jest możliwe stwierdzenie czy różnice są istotne klinicznie;
- 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);
- Rozbieżności w kontekście wieku pacjentów pomiędzy kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego a kryteriami do badań:
  - 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;

- [REDACTED]

- [REDACTED]

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

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

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA – cost-minimization analysis) dla porównania produktu leczniczego Dysport (toksyna botulinowa A) z produktem leczniczym Botox (toksyna botulinowa A). Zastosowanie CMA wynika ze zbliżonej skuteczności oraz bezpieczeństwa leków Dysport oraz Botox. Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia), ponieważ w przypadku wnioskowanej technologii nie dochodzi do współpłacenia ze strony pacjentów. Przyjęto 17-tygodniowy horyzont czasowy (1 cykl leczenia). Ze względu na krótki horyzont czasowy nie dyskutowano efektów i kosztów. W analizie uwzględnione zostały wyłącznie koszty ocenianego leku i komparatora, ponieważ pozostałe koszty nie będą się różnić w porównywanych technologiach.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach:

- Uwzględniając ceny leków bez RSS;
- Uwzględniając ceny leków z RSS;
- Uwzględniając ceny leków na podstawie danych z komunikatu DGL za okres styczeń-luty 2017.

Wyniki analizy CMA wskazują, że Dysport jest nieznacznie tańszy od Botoxu przy wariancie z RSS ( ) oraz znacznie droższy przy wariancie bez RSS ( ). Na uwagę zasługuje

fakt, iż w wariantcie z uwzględnieniem ceny wnioskowanego leku na podstawie komunikatu DGL stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowanego leku Botox [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że w wariantcie minimalnym uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox o [REDAKTOWANE] natomiast w wariantcie maksymalnym stosowanie leku Dysport jest droższe od stosowania leku Botox o [REDAKTOWANE]. W dodatkowym wariantcie analizy z uwzględnieniem ceny wnioskowanego leku na podstawie komunikatu DGL stosowanie leku Dysport jest tańsze od stosowania leku Botox o [REDAKTOWANE].

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 [REDAKTOWANE]

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). Zatem warto mieć na uwadze, że wnioskowany lek, tj. Dysport porównywany jest obecnie z technologią, która była nieefektywna kosztowo przy zaproponowanych ówczesznie warunkach refundacji.

#### *Ograniczenia analizy*

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

Warto mieć na uwadze, [REDAKTOWANE]

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

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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. Zm).**

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

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności opisane 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] w wariantcie z RSS i 436,33 zł w wariantcie bez RSS;
- Dla dawki 500 j.: [redacted] w wariantcie z RSS i 727,22 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.

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

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

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

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

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

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

Oceny wpływu na budżet dokonano z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie czasowym obejmującym 4 lata.

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.

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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność analizy mają wpływ:

- Niewystarczająco wyjaśniono założenia dotyczące liczby podań w analizowanym okresie, ponieważ nie wskazano, na jakiej podstawie przyjęto określoną liczbę podań.. Podano jedynie wyjaśnienie, iż oparto je na szacunkach wg AWA Botox (OT.4351.18.2016) oraz [redacted].

Na niepewność analizy mają wpływ następujące czynniki:

- 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. Założono stopniowe przejmowanie rynku od leku Botox – jedyne obecnie refundowanego we wnioskowanym wskazaniu preparatu toksyny botulinowej. Stopień przejścia 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.
- Dane NFZ, dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku, obejmują jedynie 5 miesięcy 2017 roku, więc są niewystarczające by porównać je z założeniami wnioskodawcy dot. przejścia rynku

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

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. Wyjątek stanowi mięsień płaszczkowaty, dla którego zalecana w ChPL dawka to 300–550 j., a w PL określono ją jako 300–500 j.

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 niewymienne.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

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 ochronnych 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).

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków NFZ, spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazaniu:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016);
- American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA 2016);
- Royal College of Physicians (RCP 2016);
- Canadian Stroke Best Practice Recommendations (CSBPR 2015);
- Health Quality Ontario (HQO 2015);
- Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)(DGN 2015);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013);
- Irish Heart Foundation (IHF 2010);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010);
- National Sanitation Foundation (NSF 2010);
- Stroke Foundation of New Zealand (SFoNZ 2010);
- European Consensus (EC 2009);
- European Stroke Organisation (ESO 2008).

Spośród wyszukanych rekomendacji klinicznych:

- PTN 2016, AHA/ASA 2016, CSBPR 2015 – zalecają leczenie toksyną botulinową spastyczności poudarowej kończyn dolnych i górnych;
- RCP 2016, HQO 2015, DGN 2015, NICE 2013, IHF 2010, SIGN 2010, NSF 2010, SFoNZ 2010, EC 2009, ESO 2008 – zalecają jedynie w leczeniu spastyczności poudarowej kończyn górnych, brak informacji o kończynach dolnych;
- Wytyczne niemieckie DGN 2015 zalecają terapię łączoną m.in. trening Tauba + leczenie toksyną botulinową;
- Wg wytycznych celem leczenia spastyczności kończyn dolnych jest głównie ułatwienie podstawowych funkcji ruchowych i zmniejszenie bólu poprzez rehabilitację oraz leczenie farmakologiczne;
- Oprócz toksyny botulinowej wymieniane są również leki doustne (benzodiazepiny, baklofen, tizanidyna) leki dokanałowe (baklofen), oraz podawane miejscowo fenol i alkohol.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji we wnioskowanym wskazaniu:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2017)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014)
- Haute Autorité de Santé (HAS 2006)

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.

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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: (PLA.4604.682.2017.PB.4), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Dysport 300 j. Clostridium botulinum typ A, 1 fiolka kod EAN: 5909991072094 oraz Dysport 500j. Clostridium botulinum typ A, 1 fiolka kod EAN: 5909990729227 w ramach programu lekowego: leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu; po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 148/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku w sprawie oceny leku Dysport (kompleks neurotoksyny clostridium botulinum typ A) kod EAN: 5909990729227 oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Dysport (kompleks neurotoksyny clostridium botulinum typ A) kod EAN: 5909991072094, w ramach programu lekowego: „Spastyczność kończyny dolnej po udarze mózgu u dorosłych”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Dysport (kompleks neurotoksyny clostridium botulinum typ A) kod EAN: 5909990729227, w ramach programu lekowego: „Spastyczność kończyny dolnej po udarze mózgu u dorosłych”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Dysport (kompleks neurotoksyny clostridium botulinum typ A) kod EAN: 5909991072094, w ramach programu lekowego: „Spastyczność kończyny dolnej po udarze mózgu u dorosłych”.
3. Raport nr OT.4331.2.2017 z dnia 23 listopada 2017 Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typ A) we wskazaniu: „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu”. Analiza weryfikacyjna.