



Rekomendacja nr 76/2019

z dnia 10 września 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego „B.57 Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”.

Produkt leczniczy Xeomin, w aktualnie wnioskowanym wskazaniu, otrzymał pozytywną opinię Prezesa w 2014 roku.

Analiza kliniczna w większości punktów końcowych, nie wykazała różnic istotnych statystycznie między wnioskowanym produktem leczniczym, a produktami Dysport oraz Botox. Badane punkty końcowe, oparte zostały na skalach AS (ang. *Ashworth scale*) oraz MAS (ang. *modified Ashworth scale*), które służą do oceny napięcia mięśniowego. Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii lekowych, jednak należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna została oparta na porównaniu pośrednim, poprzez wspólny komparator. Powyższy fakt, stanowi ograniczenie analizy, ponieważ porównanie pośrednie charakteryzuje się niższą jakością niż porównanie bezpośrednie.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Xeomin w miejsce [redacted]
[redacted]. Stosowanie leku
Xeomin w miejsce leku Dysport jest natomiast [redacted]



. Należy jednak podkreślić, że powyższe oszacowania nie oddają realnej relacji kosztów porównywanych interwencji, gdyż nie uwzględniają informacji o cenach komparatorów pochodzących z komunikatów DGL, w przypadku wariantu bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Xeomin, [REDAKTOWANE]

Wytyczne kliniczne wskazują na toksynę botulinową typu A jako możliwą do zastosowania technologię we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xeomin (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jedn. LD50, 1 fiol. proszku EAN: 05909990643950; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego: „B.57. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w istniejącej grupie limitowej, 1055.1. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Spastyczność przyczynia się do: utrudnienia rehabilitacji i odzyskania sprawności ruchowej, bólu, utrudnienia higieny i samoobsługi, wycofania się z życia towarzyskiego i społecznego, gorszej samooceny, pogorszenia nastroju i jakości życia. Sprzyja ona także powstawaniu trwałych przykurczów, deformacji stawowych, odleżyn, zakrzepicy żyłnej oraz infekcji.

Spastyczność wynika z nadmiernej, patologicznej aktywności komórek alfa rogów przednich rdzenia kręgowego. Najczęstszymi przyczynami powstania zespołu uszkodzenia górnego neuronu motorycznego może być uraz (mózgu lub rdzenia kręgowego) albo nieurazowe schorzenie mózgowia lub rdzenia kręgowego np. udar mózgu, mózgowie porażenie dziecięce, stwardnienie rozsiane oraz rzadziej stwardnienie zanikowe boczne, guzy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego oraz spondyloza szyjna.

Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65 rż. wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat.

Zgodnie z opinią eksperta, „na podstawie danych europejskich należy szacować grupę pacjentów na 4-7% z dokonanym udarem. Liczba nowych przypadków w ciągu roku wynosi zaś 2500-4000 pacjentów, co dotyczy łącznie I61, I63, I69”.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności kończyny górnej w Polsce oraz zarejestrowane wskazania, komparatorami dla produktu leczniczego Xeomin w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej są inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A (Botox i Dysport).

Doustne leki stosowane w leczeniu spastyczności poudarowej (powołując się na wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego), takie jak baklofen, dantrolen i tyzanidyna mają marginalne znaczenie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Neurotoksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholino. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika do płytek ruchowych (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i ponowne połączenie z płytkami ruchowymi. Pełna odbudowa czynności płytki nerwowo-mięśniowej/przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym, na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Produkt leczniczy Xeomin jest zarejestrowany w leczeniu kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) i spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Wskazanie rejestracyjne jest szersze od wnioskowanego.

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, do przeglądu włączono badania zastosowane do porównania pośredniego produktu leczniczego Xeomin vs Botox oraz Dysport:

- 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *Randomized Clinical Trial*) dotyczące porównania produktu leczniczego Xeomin vs placebo (PLC):
 - Kanovsky i wsp. 2008-2009: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie III fazy; okres obserwacji: 12-20 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w dawce 400 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 73, grupa kontrolna – 75;
 - Elovic 2014-2016 (PURE): badanie podwójnie zaślepienie III fazy; okres obserwacji: 12 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w dawce maksymalnej 400 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 210; grupa kontrolna – 107;
- 6 badań RCT dotyczących porównania produktu leczniczego Botox vs PLC:
 - Kaji 2010: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie; okres obserwacji: 12 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitej dawce 200-240 jednostek lub 120-150 jednostek (w analizie klinicznej uwzględniono jedynie pacjentów otrzymujących 200-240 jednostek); liczebność populacji: grupa badana: 51 (wszystkie dawki), grupa kontrolna: 26;

- Brashear i wsp. 2002: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 12 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitej dawce 200-240 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 64; grupa kontrolna – 62;
- Meythaler i wsp. 2009: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 24 tygodnie; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitej dawce 300-400 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 11, grupa kontrolna – 10;
- Simpson i wsp. 1996: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 16 tygodnie; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitych dawkach 75, 150 (uwzględniona w analizie klinicznej), 300 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 9 dla dawki 150, grupa kontrolna – 10;
- Childers i wsp. 2004: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 24 tygodnie; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitych dawkach 90, 180 (uwzględniona w analizie klinicznej), 360 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 23 dla dawki 180, grupa kontrolna – 26;
- Wolf i wsp. 2012: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 12-16 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitych dawkach 300 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 12 dla dawki 180, grupa kontrolna – 13;
- 6 badań RCT dotyczących porównania produktu leczniczego Dysport vs PLC:
 - Gracies 2015, O'Dell 2018, Marciniak 2017: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione III fazy; okres obserwacji: do 24 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitych dawkach 500 lub 1000 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – po 81 dla obu dawek, grupa kontrolna – 81;
 - Hesse i wsp. 1998: badanie podwójnie zaślepione; okres obserwacji: do 12 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitej dawce 1000 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 6, grupa kontrolna – 6;
 - Bakheit i wsp. 2001: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 16 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitej dawce 1000 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 27, grupa kontrolna – 32;
 - Bakheit i wsp. 2000: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 16 tygodni; w grupie badanej pacjenci otrzymywali jednorazowe iniekcje domięśniowe w całkowitych dawkach 500 lub 1000 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 22 dla każdej z dawek, grupa kontrolna – 19;
 - McCrory i wsp. 2009, Turner-Stokes i wsp. 2010: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 24 tygodnie; w grupie badanej pacjenci otrzymywali 2 serie iniekcji domięśniowych, pierwsza w całkowitej dawce 750-1000 jednostek, druga (po 12 tygodniach) w całkowitej dawce 500-1000 jednostek; liczebność populacji: grupa badana – 54, grupa kontrolna – 42;
 - Suputtitada i wsp. 2005: badanie jednoośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 24 tygodnie; Całkowita dawka w grupie badanej: 500 lub 1000 jednostek;

liczebność populacji: grupa badana – 15 w przypadku dawki 500 oraz 5 w przypadku dawki 1000, grupa kontrolna – 5.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Xeomin z produktami leczniczymi Botox lub Dysport. Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było jedynie wykonanie porównania pośredniego ze wspólnym komparatorem: placebo.

Do analizy włączono również badania o niższej jakości:

- badanie nierandomizowane z grupą kontrolną: Dressler i wsp. 2015 okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, liczba pacjentów w grupie badanej (toksyna botuliny typu A) – 108, liczba pacjentów w grupie kontrolnej (konwencjonalna terapia) – 110;
- badania nierandomizowane, jednoramienne: Kanovsky i wsp. 2011, Marciniak i wsp. 2019, Fiore i wsp. 2012 oraz Rossi i wsp. 2014. Okresy obserwacji wynosiły od 36 tygodni do 17 miesięcy. Interwencję stanowił produkt leczniczy Xeomin w dawkach od 130 do 460 jednostek. Liczebność populacji wynosiła od 11 do 296 pacjentów.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania Baricich i wsp. 2017 oraz Wissel i wsp. 2017 (TOWER).

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanych badaniach przeprowadzono za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration. Ryzyko w większości domen zostało określone na niskie lub nieznanne. Jedynie w badaniu Baricich i wsp. 2017 ryzyko błędu w domenie oceny wyników określono na wysokie. Nieznane ryzyko popełnienia błędu odnosiło się do domen:

- Zastosowanej metody randomizacji w badaniach: Brashear i wsp. 2002, Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996, Childers i wsp. 2004, Hesse i wsp. 1998, Bakheit i wsp. 2000, Suputtitada i wsp. 2005;
- Ukrycia kodu randomizacji w badaniach: Kanovsky, Brashear i wsp. 2002, Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996, Childers i wsp. 2004, Wolf i wsp. 2012, Hesse i wsp. 1998, Bakheit i wsp. 2000, Suputtitada i wsp. 2005, Baricich i wsp. 2017;
- Zaślepienia uczestników badania oraz badaczy w badaniach: Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996, Baricich i wsp. 2017;
- Zaślepienia oceny wyników badania w badaniach: Kanovsky, Elovic i wsp. 2016, Kaji i wsp. 2010, Brashear i wsp. 2002, Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996, Childers i wsp. 2004, Wolf i wsp. 2012, Gracies i wsp. 2015, Hesse i wsp. 1998, Bakheit i wsp. 2001, Suputtitada i wsp. 2005;
- Niepełnych danych o wynikach w badaniach: Hesse i wsp. 1998, Bakheit i wsp. 2001, McCrory i wsp. 2009, Suputtitada i wsp. 2005, Baricich i wsp. 2017.

W domenie wybiórczego raportowania wyników, we wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu oceniono na niskie.

W ramach innych źródeł błędów oceniono ryzyko jako niemożliwe do określenia.

Skale zastosowane w badaniach:

- AS (ang. *Ashworth scale*): Skala Ashwortha służy do oceny napięcia mięśniowego. Jest to pięciostopniowa skala, w której niższy wynik oznacza mniejsze napięcie mięśniowe, wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego;
- MAS (ang. *modified Ashworth scale*): Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) służy do oceny napięcia mięśniowego, w skali tej uwzględniono dodatkowy punkt w porównaniu do klasycznej skali Ashwortha, w związku z czym skala MAS jest skalą sześciostopniową. Niższy wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha oznacza mniejsze napięcie mięśniowe;

- DAS (ang. *Disability Assessment Scale*): Skala służąca ocenie obciążenia opiekuna chorego. Składa się z 4 następujących elementów: mycie dłoni, obcinanie paznokci, ubieranie, mycie pod pachą. Trudności w wykonywaniu powyższych zadań oceniane są w 5 stopniowej skali Likerta (od brak trudności do zadanie niemożliwe do wykonania), gdzie ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Suma wyników podzielona przez liczbę elementów daje ostateczny wynik oceny, gdzie 0 oznacza brak obciążenia opiekuna, a 4 maksymalne obciążenie opiekuna.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- SMD – ang. *standardized mean difference*, standaryzowana średnia różnic.

Skuteczność

Porównanie pośrednie Xeomin vs Botox

W porównaniu pośrednim przeprowadzono agregację wyników dla następujących punktów czasowych od iniekcji leku:

- 4-6 tygodni (maksymalny efekt działania toksyny botuliny typu A);
- 8-10 tygodni (zmniejszający się efekt działania toksyny botuliny typu A);
- 12-16 tygodni (wygasanie efektu działania toksyny botuliny typu A).

Odnotowano różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do punktu końcowego: zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni kciuka w okresie obserwacji 8-10 tydzień: SMD=0,76 (95% CI: 0,15; 1,36).

Nie odnotowano różnic istotnych statycznie w ramach punktów końcowych:

- Zmiana względem wartości początkowej i wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka we wszystkich okresach obserwacji;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni palców we wszystkich okresach obserwacji;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni kciuka z wyjątkiem 8-10 tygodnia obserwacji;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS mięśni łokcia we wszystkich okresach obserwacji;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym we wszystkich okresach obserwacji.

Porównanie pośrednie Xeomin vs Dysport

W porównaniu pośrednim przeprowadzono agregację wyników dla następujących punktów czasowych od iniekcji leku:

- 4-6 tygodni (maksymalny efekt działania toksyny botulinowej typu A),
- 12 tygodni (wygasanie efektu działania toksyny botulinowej typu A).

Odnotowano różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii lekowej w porównaniu z produktem leczniczym Dysport w odniesieniu do punktów końcowych:

- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w okresie obserwacji 4 tygodni: SMD=0,76 (95% CI: 0,34; 1,19);
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni łokcia w okresie obserwacji 4-6 tygodni: SMD=0,47 (95% CI: 0,06; 0,89).

Nie odnotowano różnic istotnych statycznie w ramach punktów końcowych:

- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka z wyjątkiem okresu obserwacji 4 tygodni;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni palców we wszystkich okresach obserwacji;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni łokcia z wyjątkiem okresu obserwacji 4-6 tygodni;
- Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym we wszystkich okresach obserwacji;
- Redukcja o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym we wszystkich okresach obserwacji.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównań pośrednich Xeomin vs Botox oraz Xeomin vs Dysport (we wszystkich badanych dawkach) w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni w odniesieniu do punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane;
- Działania niepożądane;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Informacje na podstawie ChPL Xeomin

Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Działania niepożądane mogą być związane z substancją czynną, procedurą wstrzyknięcia lub jednym i drugim.

Działania niepożądane, jakie mogą wystąpić niezależnie od wskazań, zostały opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin w sposób następujący:

- działania niepożądane w związku z samym wstrzyknięciem leku:
 - ból, stan zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwiak, krwawienie i/lub siniak;
- ból i niepokój związany z ukłuciem, który może prowadzić w konsekwencji do reakcji wazowagalnych, włącznie z przejściowym niedociśnieniem, nudnościami, szumem w uszach oraz omdleniem;
- miejscowe osłabienie mięśni;
- bardzo rzadko zgłaszane działania niepożądane występujące w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny w miejscu podania, wywołujące objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach)
- rzadko zgłaszane ciężkie i (lub) nagłe reakcje nadwrażliwości obejmujące wstrząs anafilaktyczny, chorobę posurowiczą, pokrzywkę, obrzęk tkanek miękkich i duszność. Niektóre z tych reakcji odnotowano po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi czynnikami, które mogą wywołać podobne reakcje.

Komunikaty instytucji monitorujących bezpieczeństwo:

- EMA – Europejska Agencja Leków, (ang. *European Medicines Agency*): W raporcie oceniającym Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR stwierdzono stosunkowo niski odsetek występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w związku z ryzykiem rozprzestrzeniania się toksyny i dysfagii.
- WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*): Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeomin, które pokrywają się z informacjami pochodzącymi z ChPL.

Na stronach URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz FDA (Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Xeomin.

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przytoczono badania, potwierdzające wnioski płynące z analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, o skuteczności produktu leczniczego Xeomin w poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest oparcie na porównaniu pośrednim, którego ograniczenia wynikają z charakteru tej metody. Związane jest to z brakiem odnalezienia badań dla bezpośrednio porównujących produkt Xeomin z produktami Botox oraz Dysport we wnioskowanej populacji. Wiąże się to z niższą wiarygodnością wyników odnoszących się do skuteczności oraz bezpieczeństwa, w porównaniu do porównań bezpośrednich.

Dodatkowo na wiarygodność wnioskowania w oparciu o wyniki analizy klinicznej mają wpływ:

- W ramach badań włączonych do porównania pośredniego, stosowano różne skale służące do oceny napięcia mięśniowego, w związku z czym zastosowano metodę standaryzowanych średnich różnic, co wiąże się z ograniczoną wiarygodnością, w szczególności gdy wartości punktów końcowych nie podlegają rozkładowi normalnemu, co ma miejsce w przypadku omawianych wyników (z uwagi na porównywanie wartości zmian w ocenianym punkcie czasowym względem wartości początkowej oraz niewielkie liczebności w niektórych badaniach);
- Rozbieżności w zakresie stosowanych dawek toksyny botulinowej typu A w zakresie tego samego produktu leczniczego. Należy jednak mieć na uwadze, że w analizie klinicznej nie uwzględniano dawek nie wymienianych w programie lekowym, nie zmienia to jednak faktu, że porównywane grupy otrzymywały odmienne dawki;
- W ramach porównań pośrednich, zostały włączone badania, które charakteryzowały się rozbieżnościami w zakresie okresów obserwacji, punktów czasowych w których raportowano wyniki oraz liczebności porównywanych grup. Różnice te wpływają na wzrost heterogeniczności badań, co obniża wiarygodność porównań;
- W badaniach Hesse i wsp. 1998, Suputtitada i wsp. 2005 Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996 i Wolf i wsp. 2012 liczba uczestników była niewielka i wynosiła od 6 do 15 pacjentów, co ogranicza możliwość wiarygodnego uogólniania wniosków;

- W niektórych badaniach pacjenci mogli stosować terapie dodatkowo wzmacniające efekt antyspastyczny, jednak każda dozwolona forma terapii stosowana była zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych, stąd efekt dodatkowego leczenia nie wpływał na raportowane wyniki porównania względem grup kontrolnych, mógł jednak mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

W ramach analizy ekonomicznej wykonano porównanie produktu Xeomin z produktami Botox oraz Dysport stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69). Zastosowano technikę

minimalizacji kosztów. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów. Uwzględniono koszty substancji czynnych, ich podania oraz diagnostyki.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie leku Xeomin w miejsce leku [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Stosowanie leku Xeomin w miejsce leku Dysport jest natomiast [REDAKTOWANE]

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano wpływ m.in. ilorazu konwersji dawek, zużycia wnioskowanej technologii lekowej czy odsetka wykorzystania fiolek Dysport 300 (łącznie 31 scenariuszy). W opinii wnioskodawcy największy wpływ na wyniki ma zmiana ilorazu konwersji dawek.

Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej, a przede wszystkim, uwzględnienie wyników dotyczących skuteczności opartych na podstawie porównań pośrednich. Należy również zauważyć, że choć dla większości punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie, to obu porównaniach (Xeomin vs Botox oraz Xeomin vs Dysport) odnotowano również różnice istotne statystycznie na niekorzyść ocenianego produktu.

Dodatkowo najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w analizie podstawowej, danych pochodzących z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ) przy obliczaniu kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE]. Jest to istotne ze względu na [REDAKTOWANE] na koszty inkrementalne.

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 2019 r., poz. 784 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 nieprzedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeomin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych (w przypadku danych z obwieszczenia MZ – Botox, w przypadku danych z DGL NFZ – Dysport) do kosztów ich uzyskania wynosi:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa pacjentów:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono koszty leków. Pozostałe koszty ze względu na obecność komparatorów w programie lekowym są nieróżniące.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Xeomin, [REDAKTOWANE]

Oprócz scenariusza minimalnego i maksymalnego wnioskodawca przedstawił również jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano m.in. parametry związane z udziałami w rynku, ilorazem konwersji czy odsetka wykorzystania fiolek Dysport 300 (łącznie 16 scenariuszy). We wszystkich scenariuszach [REDAKTOWANE]. Największe wydatki dla NFZ wykazano w scenariuszach nieuwzględniających RSS dla Xeominu oraz kosztami komparatorów na podstawie DGL NFZ.

Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej, przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet w tym brak uwzględnienia danych pochodzących z komunikatu DGL NFZ w wariantcie bez RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ocenie Prezesa Agencji koszty stosowania leku Xeomin nie powinny być wyższe niż koszty stosowania obecnie dostępnych na rynku komparatorów, stosowanego w ramach omawianego

programu lekowego. Biorąc pod uwagę powyższe, instrument dzielenia ryzyka powinien zostać pogłębiony.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające [redacted] oraz objęciu refundacją odpowiedników leku Cimzia (certolizumabum pegol), co wiązałoby się z obniżką ceny o 25%. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wprowadzenie tych dwóch rozwiązań wiązałoby się z oszczędnościami [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu spastyczności poudarowej:

- PTN 2018 – Polskie Towarzystwo Neurologiczne;
- Royal College of Physicians 2018;
- AHA/ASA 2016 – American Heart Association/American Stroke Association;
- AAN 2016 – American Academy of Neurology;
- ESO 2008 – The European Stroke Organization.

Większość wytycznych wymienia toksynę botulinową typu A jako zalecaną terapię spastyczności w tym po udarze mózgu. Polskie wytyczne PTN 2018 wskazują na możliwość stosowania baklofenu, dantrolenu oraz tyzanidyny, natomiast odnoszą się do nich jako do terapii marginalnie stosowanych i powodujących wzrost działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki. Amerykańskie wytyczne AHA/ASA 2016 odnoszą się do stosowania toksyny botulinowej typu A jako powszechnej i zalecanej terapii w leczeniu spastyczności kończyn górnych. Zgodnie z rekomendacjami AAN 2016 toksyna botulinowa (aboBoNT-A (Dysport), incoBoNT-A (Xeomin) i onaBoNT-A (Botox) powinna być stosowana w przypadku spastyczności kończyn jako opcja leczenia. Wytyczne ESO 2008 wskazują, że rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne oraz 1 negatywną:

- Pozytywne:
 - PBAC 2014 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee);
 - HAS 2011 (Haute Autorité de Santé);
 - SMC 2011 (Scottish Medicines Consortium).

- Negatywna:
 - CADTH 2009 (Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Xeomin (toksyna botulinowa typu A)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4393.2019.9.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Xeomin (Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jedn. LD50, 1, fiol. Proszku EAN 05909990643950 stosowany w ramach programu lekowego B.57. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie oceny leku Xeomin (toxinum botulinicum typum A ad iniectabile) w ramach programu lekowego: B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie oceny leku Xeomin (toxinum botulinicum typum A ad iniectabile) w ramach programu lekowego: B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.
2. Raport nr OT.4331.37.2019. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”