



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Dysport (toksyna botulinowa typu A)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej
z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD–10 I61, I63, I69,
G35, G80, G82, G83, T90, T91)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.3.2023

Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Pharma S.A.S 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Pharma S.A.S

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

10MWT	testu 10-metrowego marszu (10-m walking test)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BoNT, BoNT-A	toksyna botulinowa typu A
BPI	kwestionariusz oceny bólu (Brief Pain Inventory).
BSC	Najlepsza terapia standardowa (Best Supportive Care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBD	kanabidiol
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CP	Porażenie mózgowe (cerebral palsy)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
D9-THC	delta-9-tetrahydrokanabidiol
DAS	ocena nasilenia niesprawności (Disability Assessment Scale)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSP	dziedziczne paraplegie spastyczne (hereditary spastic paraplegia)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITB	podanie dokanałowe baklofenu (intrathecal baclofen)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MAS	skala do oceny napięcia mięśniowego (Modified Ashworth Scale)
MD	różnica średnich (mean difference)
MFS	skala oceny sprawności kończyny górnej (modified Frenchay Scale)
MPDz	mózgowe porażenie dziecięce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NRS	skala numeryczna (numerical rating scale)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PGA	ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza (Physician Global Assessment)
PGIC	ogólna satysfakcja pacjenta z leczenia (Patient Global Impression of Change)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)

RWD	badanie pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world data)
SCI	urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego (spinal cord injury)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SM	stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TBI	Urazowe uszkodzenie mózgu (Traumatic brain injury)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37

4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Źródła.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 17.02.2023*, PLR.4500.2284.2022.17.JWI, PLR.4500.2285.2022.18.JWI
(*opis korespondencji w rozdziale 2.1.)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909990729227
 - Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909991072094
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD–10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)”

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

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
- [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

Wnioskodawca

Ipsen Pharma S.A.S.
92100, Boulogne Billancourt,
Quai Georges Gorse, 65
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 31.01.2023, znak PLR.4500.2284.2022.17.JWI i PLR.4500.2285.2022.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 31.01.2023), 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909991072094
- Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909990729227

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

W dniu 15.03.2023 r., pismem znak OT.034.2.3.2023.1.JC, Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na liczbę skierowanych do Agencji zleceń. Dnia 03.04.2023 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 17.02.2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.03.2023 r., znak OT.423.1.3.2023.2.BLu Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.03.2023 r. pismem z dnia 28.03.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]. Analiza problemu decyzyjnego. Toksyna botulinowa typu A (Dysport) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2022
- [REDAKTOWANE]. Analiza Kliniczna. Toksyna botulinowa typu A (Dysport) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2022
- [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna. Toksyna botulinowa typu A (Dysport) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2022
- [REDAKTOWANE]. Analiza wpływu na budżet. Toksyna botulinowa typu A (Dysport) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2022
- [REDAKTOWANE]. Analiza racjonalizacyjna. Toksyna botulinowa typu A (Dysport) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej. Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków 2022
- Pismo wnioskodawcy z dnia 28.03.2023 r., stanowiące odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie Agencji OT.423.1.3.2023.2.BLu

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 j./fio kę, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991072094 Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j./fio kę, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909990729227
Kod ATC	M03AX01
Substancja czynna	kompleks neurotoksyny <i>Clostridium botulinum</i> typ A
Droga podania	podskórna, śródskórna lub 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 połączone 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.</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 acetylocholin, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej i powodując porażenie mięśni. Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową, przy czym u zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.</p> <p>Po iniekcji do mięśnia wypieracza w ramach leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza, toksyna wpływa na drogi eferentne odpowiedzialne za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholin. Ponadto toksyna może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn u dorosłych pacjentów ze spastycznością o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]

	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]

Źródło: ChPL Dysport

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Dysport 300 j. – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2013, data przedłużenia pozwolenia: 31.07.2018 Dysport 500j. – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.1997, data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014 <p>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (procedura zdecentralizowana)</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Wskazaniami do stosowania produktu Dysport są:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych leczenie nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogeną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane kurczowy kręcz szyi u dorosłych kurcz powiek u dorosłych połowiczny kurcz twarzy u dorosłych spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> spastyczność ogniskowa kończyn górnych spastyczność ogniskowa kończyn dolnych nadmierna potliwość pach
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie

Źródło: ChPL Dysport

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dysport nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w spastyczności kończyn o etiologii nieudarowej.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca - 1055.3, toksyny botulinowe – 3
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- wnioskowane wskazanie: zgodne z zapisami programu lekowego i analizami,
- kategoria refundacyjna: lek stosowany w ramach programu lekowego,
- przynależność do grupy limitowej: istniejąca grupa limitowa – „1055.3, toksyny botulinowe – 3”,
- poziom odpłatności: bezpłatnie (finansowany w ramach programu lekowego)

Proponowane przez wnioskodawcę warunki objęcia refundacją są w ocenie Agencji prawidłowe.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej Dysport zgodnie ze złożonym wnioskiem kwalifikuje się pacjentów ze spastycznością kończyny górnej i/lub dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej. Przedmiotem wniosku jest spastyczność o etiologii nieudarowej, tj. powstała:

- po przebytym urazie OUN (ICD-10: T90, T91);
- z udokumentowanym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35);
- z udokumentowanym rozpoznaniem mózgowego porażenia dziecięcego (ICD-10: G80) po uprzednim leczeniu w ramach programu B.30. lub wcześniej nieleczeni w ramach programu B.30.;

- z udokumentowanym rozpoznaniem paraplegii spastycznej (ICD10: G82, G83).

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.

Źródło: AWA Xeomin (toksyna botulinowa typu A) OT.4331.37.2019

Zmodyfikowana Skala Ashworth

0 - brak podwyższonego napięcia,

1 - nieznacznie zwiększone napięcie mięśniowe wyczuwalne w trakcie poruszania kończyną w zgięciu albo wyproście,

1+ - nieznaczny wzrost napięcia mięśniowego objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie ruchu w stawie,

2 - zwiększone napięcie mięśniowe, ale ruch w kończynie odbywa się łatwo,

3 - znacznie zwiększone napięcie mięśniowe, ruch bierny ograniczony,

4 - kończyna sztywno ustawiona w zgięciu albo wyproście.

Źródło: AWA Xeomin (toksyna botulinowa typu A) OT.4331.37.2019

Rokowanie

Rokowanie w przypadku spastyczności może się znacznie różnić w zależności od pacjenta, przyczyny spastyczności, ciężkości i towarzyszących zaburzeń. Jeśli pacjent dobrze reaguje na leczenie, niezależnie od tego, czy są to metody fizyczne, terapia czy interwencja farmakologiczna, pacjent może mieć korzystne rokowanie w zakresie objawowego leczenia spastyczności. Ponadto, spastyczność może nieść ze sobą pewne korzyści dla pacjenta, takie jak ułatwienie pacjentowi w poruszaniu się, a tym samym zapobieganie zakrzepicy żył głębokich, utrzymywanie masy mięśniowej, utrzymywanie ciężaru, a co za tym idzie zapobieganie osteoporozie.

Powikłania spastyczności mogą być różne, w ciężkim stanie spastyczność może zakłócać codzienne funkcjonowanie pacjenta, może być przyczyną skrajnego dyskomfortu lub ból u pacjenta oraz zakłócać utrzymanie higieny, a także możliwości opiekuna do zapewnienia opieki. To z kolei może zwiększać ryzyko powstania odleżyn, które mogą prowadzić do infekcji i posocznicy. Spastyczność może również prowadzić do złamań kości, podwichnięć i urazów.

Źródło: Rivelis et al. 2022

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według informacji podanych w wytycznych RCP 2018 ok. 75% pacjentów z niepełnosprawnością fizyczną po ciężkim urazowym uszkodzeniu mózgu (TBI, traumatic brain injury) rozwinię spastyczność wymagającą specjalnego leczenia. Spośród nich około jedna trzecia może wymagać leczenia toksyną botulinową typu A (BoNT, BoNT-A).

W polskich rekomendacjach IGE 2023 częstość występowania spastyczności jako konsekwencji uszkodzenia górnego neuronu ruchowego w przebiegu TBI szacuje się na 34–84%, a w SCI na 65–78%.

Dziedziczne paraplegie spastyczne (HSP, hereditary spastic paraplegia) to niejednorodna klinicznie i genetycznie grupa chorób neurodegeneracyjnych prowadzących do zaniku aksonów dróg korowo-rdzeniowych, sznurów tylnych i w mniejszym stopniu dróg rdzeniowo-mózdkowych, występująca z częstością 0,1–9,6 na 100 000 osób na świecie.

Szacuje się, że 65–80% chorych z zaawansowaną postacią stwardnienia rozsianego (SM) cierpi z powodu spastyczności, a niemal połowa określa spastyczność jako umiarkowaną lub ciężką. W zaawansowanym stadium choroby dotyka ona niemal wszystkich chorych.

Źródło: IGE 2023, RCP 2018

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zamieszczono dane udostępnione przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Populacja określona zapisami PL: „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)”	prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik – Konsultant Krajowy w dz. neurologii			
	3500 - 4000	350-400	40%	Szacunki własne
	dr hab. n. med. Małgorzata Łukowicz, prof. CMKP – Konsultant krajowy w dz. rehabilitacji medycznej			
	Ok. 4 000 pacjentów	Ok. 400 pacjentów	Ok. 50%	Szacunki własne
	dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz – Kierownik Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej			
Chorzy z rozpoznaniem I61, I63, I69 - ok. 12 tys. Chorzy z rozpoznaniem G35, G80, G82, G83, T90, T91 - ok. 6-8 tys.	Chorzy z rozpoznaniem I61, I63, I69 - ok. 8 tys. Chorzy z rozpoznaniem G35, G80, G82, G83, T90, T91 to ok. 3 tys.	Chorzy z rozpoznaniem I61, I63, I69 to ok. 3 tys. Chorzy z rozpoznaniem G35, G80, G82, G83, T90, T91 to ok. 1,5-1,8 tys.		Dane szacunkowe własne oparte na wiedzy eksperckiej (brak precyzyjnych danych epidemiologicznych)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

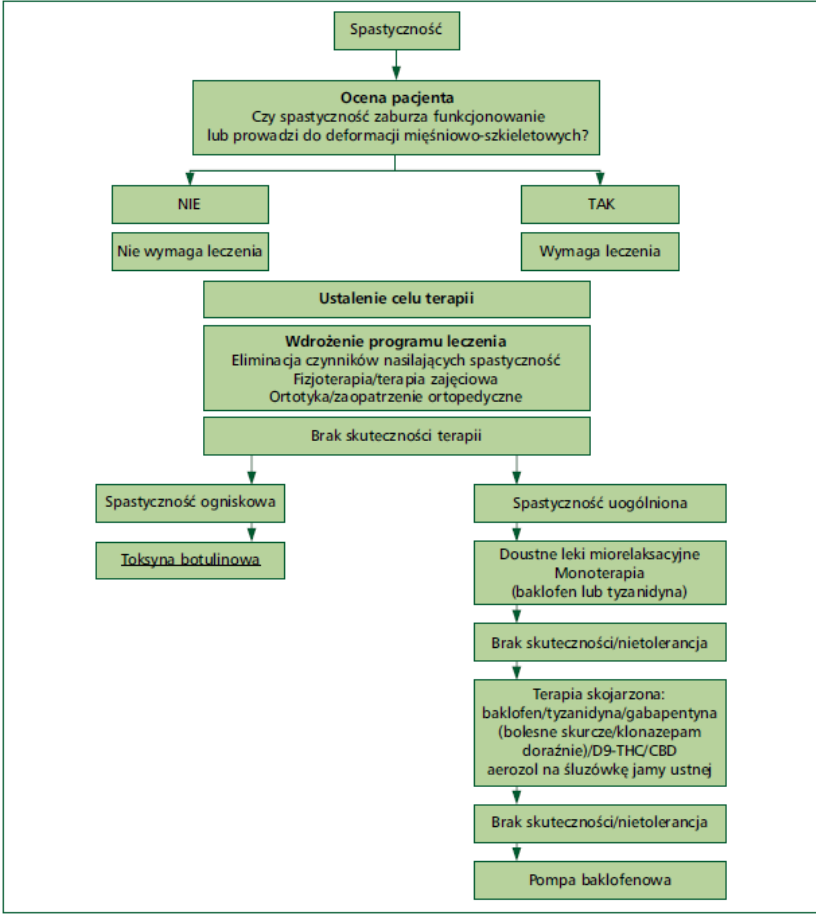
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://neuroedu.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SING), <http://www.sign.ac.uk/>;
- American Academy of Neurology, <https://www.aan.com/>;
- European Academy of Neurology, <https://www.ean.org/research/ean-guidelines> ;
- PubMed – www.pubmed.gov
- <https://scholar.google.com>

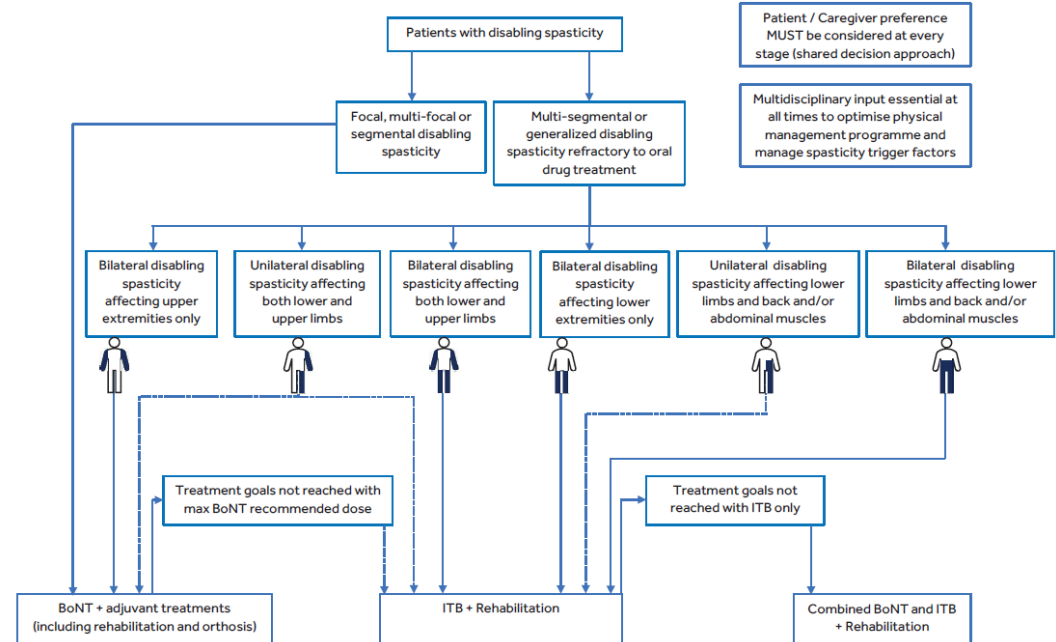
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.04.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Włączono osiem dokumentów, pięć zagranicznych/europejskich/międzynarodowych (ACS ACRM 2022, RCP 2018, IWG 2022, EEC 2022, IAB 2021) oraz trzy polskie (IGE 2018, IGE 2023, PTN 2019). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
IGE 2018 (Polska)	<p>Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A</p> <p>W większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów toksyna botulinowa (BoNT) jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności. Spastyczność zarówno po udarze mózgu, jak i po urazach ośrodkowego układu nerwowego czy w stwardnieniu rozsianym ma podobny patomechanizm. Autorzy rekomendują zatem stosowanie BoNT we wszystkich powyższych wskazaniach. Autorzy rekomendują stosowanie BoNT także w przypadku bólu towarzyszącego spastyczności.</p> <p>Toksynę botulinową w leczeniu spastyczności należy podawać tak długo, jak długo pacjent odnosi wymierne korzyści z tego leczenia. Cele terapii powinny być ustalane indywidualnie z chorym i jego opiekunem, a także z prowadzącym usprawnianie fizjoterapeutą</p> <p>W poszczególnych przypadkach możliwe i zalecane jest prowadzenie kompleksowej terapii toksyną botulinową podawaną jednocześnie do kończyn górnej i dolnej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie toksyną botulinową (BoNT) w spastyczności u dorosłych jest bezpieczne nawet większymi dawkami leku niż stosowane w badaniach klinicznych, które dotyczyły tyko wybiórczo kończyny górnej lub dolnej. Według zaleceń grup ekspertów w zarejestrowanych wskazaniach dla kończyn górnej i dolnej (dotyczy preparatów Botox, Dysport) rekomendowane dawki maksymalne nie powinny przekraczać odpowiednio 600 j. (Botox) i 1500 j. (Dysport). W przypadku łączenia obu programów u jednego chorego wymienione dawki należy uznać za maksymalne w czasie jednej sesji podania leku</p> <p>Podczas stosowania większych dawek BoNT należy pamiętać o czynnikach modyfikujących dawkę, takich jak: masa ciała, masa mięśni, płeć, zaburzenia oddychania, zaburzenia połykania.</p> <p>Zalecenie intensywnej rehabilitacji (głównie kinezyterapii) po wykonaniu iniekcji toksyny botulinowej (BoNT) ma szczególne znaczenie u chorych z krótko trwającą spastycznością oraz rokujących poprawę funkcjonalną. U chorych z wieloletnią spastycznością, gdy nie oczekuje się poprawy funkcjonalnej, zakres rehabilitacji powinno się ustalać indywidualnie i instruować chorego w zakresie wykonywania ćwiczeń w warunkach domowych</p> <p>Kierowanie chorego na rehabilitację po kolejnych iniekcjach BoNT powinno być zindywidualizowane i zależeć od decyzji lekarza prowadzącego terapię w ramach programu lekowego</p> <p>Jak dotąd nie ustalono jednego, obowiązującego schematu postępowania usprawniającego</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: Nie podano Konflikt Interesów: brak informacji</p>
IGE 2023	<p>Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności o różnej etiologii — rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów</p> <p>STWARDNIENIE ROZSIANE (SM): Mimo relatywnie niewielej liczby prac i umiarkowanej jakości danych autorzy zalecają stosowanie BoNT-A w leczeniu spastyczności umiarkowanej i ciężkiej (MAS \geq 2) u chorych na SM. Leczenie to pozwala na zmniejszenie spastyczności, poprawę w zakresie wykonywania czynności dnia codziennego, zmniejsza ból, a w wybranych przypadkach poprawia także chód i jest dobrze tolerowane.</p> <p>PACJENCI PO URAZACH MÓZGU I RDZENIA KRĘGOWEGO (TBI, SCI): Niezależnie od umiarkowanej jakości metodologii przedstawionych badań, biorąc pod uwagę ich wyniki, ale także doświadczenie własne autorów, BoNT-A powinna być stosowana jako skuteczna i bezpieczna metoda leczenia ogniskowej lub wielogniskowej spastyczności kończyn oraz jako metoda leczenia bólu towarzyszącego spastyczności u pacjentów po TBI i SCI. Leczenie to jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Zaleca się stosowanie BoNT-A u chorych ze spastycznością umiarkowaną i ciężką (MAS \geq 2).</p> <p>DOROŚLI Z MÓZGOWYM PORAZIENIEM DZIECIĘCYM (MPDz): Mimo umiarkowanej jakości metodologii badań w grupie chorych dorosłych z MPDz autorzy rekomendują stosowanie iniekcji BoNT-A jako kontynuacji dotychczasowego leczenia — szczególnie w tych przypadkach, w których chorzy odnoszą ciągle korzyść z tej terapii. W indywidualnych przypadkach można rozważyć także stosowanie BoNT-A de novo u dorosłych chorych ze spastycznością ogniskową/wielogniskową o umiarkowanym/ ciężkim nasileniu (MAS \geq 2).</p> <p>DZIEDZICZNE PARAPLEGIE SPASTYCZNE: (HSP) Aktualny przegląd systematyczny dowodów skuteczności BoNT-A w leczeniu spastyczności w przebiegu HSP wskazuje na istotne korzyści odnoszone przez chorych, choć wymaga badań prospektywnych o lepszej metodologicznej jakości. Ze względu na heterogenność objawów zalecane dawki oraz schematy podania należy dostosować indywidualnie. Leczenie powinno być stosowane u chorych z umiarkowaną lub ciężką spastycznością (MAS \geq 2).</p> <p>Mimo ograniczeń charakterystyk produktów leczniczych (ChPL) onabotulinumtoxinA (Botox) i incobotulinumtoxinA (Xeomin) do spastyczności po udarze mózgu, w ChPL preparatu Dysport znajduje się wskazanie spastyczności jako takiej, bez względu na jej etiologię.</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: Nie podano Konflikt Interesów: Autorzy pobierają honoraria za wykłady i działania doradcze od firm: Abbvie, Merz, Ipsen.</p>
Royal College of Physicians 2018 (Wielka Brytania)	<p>Spastyczność u dorosłych: leczenie toksyną botulinową</p> <p>Toksyna botulinowa typu A (BoNT-A) jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem spastyczności kończyn górnych i dolnych, poprawia bierny lub czynny zakres ruchu. Programy dotyczące leczenia spastyczności powinny zapewniać dostęp do iniekcji BoNT-A, podawanej zgodnie z zaleceniami. Stopień dowodów: [RA E1 E2; Strong]</p> <p>Aby osiągnąć optymalny efekt kliniczny wstrzyknięcie BoNT-A musi być częścią programu rehabilitacji obejmującego postępowanie fizyczne i/lub rehabilitację. [RA E1 E2; Moderate]</p> <p>Trzy produkty (Botox, Xeomin, Dysport) wymieniane w wytycznych są zarejestrowane w Wielkiej Brytanii do leczenia spastyczności. Zarejestrowane wskazania są dość wąskie i ograniczone do określonych grup mięśni, lub niektórych przypadkach do określonych schorzeń (np. udaru). Istnieją jednak dowody wskazujące, że wstrzyknięcie BoNT, które technicznie wykracza poza określone warunki licencji (off-label), może być klinicznie skuteczne i bezpieczne.</p> <p>Stopień dowodów: RA E1 E2 - głównie konsensus ekspertów, dowody z badań pośrednich Autorzy przedstawili konflikt interesów</p>
PTN 2019 (polska)	<p>Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym</p> <p>Leczenie spastyczności w stwardnieniu rozsianym powinno być kompleksowe i obejmować eliminację czynników wywołujących i nasilających objawy wzmożonego napięcia mięśniowego, fizjoterapię, terapię zajęciową oraz ortotykę. Sposób terapii powinien być dostosowany indywidualnie do aktualnego stanu klinicznego chorego. • W przypadku spastyczności uogólnionej w przebiegu stwardnienia rozsianego lekami pierwszego rzutu są baklofen i tyzanidyna, w terapii napadów bolesnych kurczów mięśniowych można zastosować gabapentynę, a w przypadku nieskuteczności terapii doustnej pomocne może być zastosowanie preparatu zawierającego kanabinoidy. • W</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>spastyczności ogniskowej w przebiegu stwardnienia rozsianego wskazane jest podanie w spastyczne mięśnie preparatu toksyny botulinowej. Iniekcje powinien wykonywać lekarz z odpowiednim doświadczeniem.</p>  <p>Rycina 1. Algorytm postępowania w spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego; D9-THC (<i>delta-9-tetrahydrocannabinol</i>) — delta-9-tetrahydrokanabinol; CBD (<i>cannabidiol</i>) — kanabidiol</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: Nie podano Konflikt Interesów: brak informacji</p>
<p>IAB 2021 – Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders (Niemcy, międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii toksyną botulinową</p> <p>Należy stosować tylko niezbędne dawki BoNT. Powinny być one jak najniższe, aby ograniczyć upośledzenie czynnościowe, rozprzestrzenianie się BT na sąsiednie mięśnie, nadmierne dawki całkowite i niepotrzebne koszty, jednak wystarczająco wysokie do uzyskania efektu terapeutycznego (dawki BoNT będą mniejsze, gdy patologiczna aktywność mięśni jest funkcjonalnie użyteczna, jak w przypadku niedowładu spastycznego lub drżenia dystonicznego). Należy zauważyć, że dawki wynikają ze wzrostu liczby mięśni docelowych, a nie z podwyższonego dawkowania leku w poszczególnych mięśniach docelowych.</p> <p>Leki BoNT oparte na różnych typach BoNT wykazują znaczne różnice, podczas gdy leki BoNT oparte na tym samym typie BoNT są bardzo podobne.</p> <p>Klasycznie zaleca się, aby iniekcje BoNT odbywały się nie częściej niż co 12 tyg., natomiast w przypadku produktu leczniczego Xeomin możliwe jest bezpieczne skrócenie interwału pomiędzy iniekcjami do 6 tyg.</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: Nie podano</p> <p>Finansowanie: granty edukacyjne od Allergan i Merz Pharmaceuticals. Lingjin Jin był wspierany przez Narodowy Program Kluczowych Badań i Rozwoju w Chinach (2018YFC1314700). Open Access -Projekt DEAL.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EEC 2022 (europejskie)</p>	<p>Konsensus europejskich ekspertów dot. poprawy doboru pacjentów do leczenia spastyczności za pomocą podania dokanałowego baklofenu i/lub toksyny botulinowej typu A</p>  <p>Rys. stworzony przez panel ekspertów algorytm postępowania z dorosłymi pacjentami ze spastycznością powodującą niepełnosprawność, którzy są potencjalnymi kandydatami do podania dokanałowego baklofenu (ITB) lub toksyny botulinowej (BoNT). Przerywana linia - słaby konsensus (aby osiągnąć >75% konsensus, uwzględniła neutralne odpowiedzi), Linia prosta – Silny konsensus</p> <p>Opisano konsensus, że pacjenci z wielosegmentową lub uogólnioną spastycznością powodującą niesprawność, oporną na leki doustne, są najlepszymi kandydatami do ITB (96,1% konsensusu), podczas gdy pacjenci z ogniskową/segmentalną spastycznością powodującą niesprawność są idealnymi kandydatami do BoNT A (98,7% konsensusu).</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: Konsensus ekspertów. Konfl kt interesów/Finansowanie: Medtronic</p>
<p>IWG 2022 (międzynarodowe)</p>	<p>Synteza wytycznych praktyki klinicznej, konsensusów i przeglądów systematycznych dotyczących postępowania w spastyczności ogniskowej u dorosłych i dzieci</p> <p>Zasady postępowania najczęściej powtarzane w wytycznych obejmowały:</p> <p>Iniekcje BoNT-A powinny być podawane wyłącznie jako część zintegrowanego podejścia do leczenia ogniskowej spastyczności, prowadzonego przez wyspecjalizowany zespół multidyscyplinarny; Terapia powinna być ukierunkowana na cel, a cele powinny być opracowywane i ustalane wspólnie z pacjentem, rodziną i/lub opiekunem. Zalecano przeprowadzanie ocen krótko- i długoterminowych, ale zalecany okres oceny był różny w różnych wytycznych.</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak informacji. Konfl kt interesów/finansowanie: Część autorów ujawniła konflikt. Przegląd finansowany przez Epworth Medical Foundation.</p>
<p>ACS ACRM 2022 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące najlepszych praktyk postępowania w uszkodzeniach kręgosłupa</p> <p>Unkanie objawów związanych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego - <u>spastyczność</u></p> <p>Podstawą leczenia jest fizjoterapia. Ćwiczenia wzmacniające, regulacja postawy, rozciąganie manualne i ortozy to zabiegi stosowane w celu utrzymania zakresu ruchu i zapobiegania przykurczom.</p> <p>Chociaż rehabilitacja jest leczeniem pierwszego rzutu spastyczności, leki przeciwspastyczne są często przepisywane pacjentom z SCI, pomimo ograniczonej skuteczności w badaniach klinicznych. Doustne środki farmakologiczne do leczenia spastyczności po urazie rdzenia kręgowego: baklofen, benzodiazepiny (klonazepam, diazepam), dantrolen, tizanidyna</p> <p>Inne badane opcje farmakologiczne obejmują kannabinoidy, iniekcje toksyny botulinowej oraz chemiczną neuroлизę/odnerwienie nerwów obwodowych.</p> <p>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak informacji. Konfl kt interesów: brak informacji</p>

Skróty: TBI – pourazowe uszkodzenia mózgu (ang. traumatic brain injury), SCI – pourazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. spinal cord injury), BoNT-A – toksyna botulinowa typu A, MAS – zmodyfikowana Skala Ashwortha (Modified Ashworth Scale), MPDz - mózgowo porażenie dziecięce, HSP - dziedziczne paraplegie spastyczne (ang. hereditary spastic paraplegia), SM – stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwości stosowania w pierwszej kolejności fizjoterapii i ortotyki, leków doustnych (EEC 2022, ACS ACRM 2022, PTN 2019, RCP 2018, IWG 2022) przed

zastosowaniem iniekcji toksyną botulinową. Innymi wskazywanymi terapiami są zastosowanie pompy dokanałowej (PTN 2019, ACS ACRM 2022, EEC 2022), kanabinoidy (PTN 2019, ACS ACRM 2022), chemiczna neuroлиза/odnerwienie nerwów obwodowych (ACS ACRM 2022). Większość odnalezionych dokumentów skupiała się na stosowaniu toksyny botulinowej w spastyczności (IGE 2018, IGE 2023, RCP 2018, IAB 2021, EEC 2022). Polskie wytyczne IGE 2023 leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością o różnej etiologii (w tym pacjentów z SM, HSP, SCI/TBI, MPDz) zalecają stosowanie BoNT-A w spastyczności o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (MAS \geq 2), wśród preparatów zawierających BoNT wymieniany jest m.in. Dysport.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych oraz do Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik – Konsultant krajowy w dz. neurologii						
Populacja określona zapisami PL: „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91”	Doustne leki obniżające spastyczność (np. baklofen, tolperyzon, tizanidyna, diazepam, itp.)	80%	40%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Szacunki własne na podstawie dyskusji z ekspertami
	rehabilitacja	40%	40%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Szacunki własne na podstawie dyskusji z ekspertami
dr hab. n. med. Małgorzata Łukowicz, prof. CMKP – Konsultant krajowy w dz. rehabilitacji medycznej						
Populacja określona zapisami PL: „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91”	Doustne leki przeciwspastyczne (baklofen, tolperyzon, diazepam itp.)	90%	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Szacunki własne
	Toksyna botulinowa typu A	brak	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nie jest obecnie refundowana, pacjenci stosują ale z własnych środków
	Rehabilitacja	20%	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Szacunki własne, według danych NFZ ogólnie dostępnych, raport NIK o rehabilitacji
dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz – Kierownik Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej						
Spastyczność ogniskowa/wielogniskowa w przebiegu stwardnienia rozsianego, po urazach czaszkowo-mózgowych, po urazach rdzenia kręgowego, mózgowego porażenia dziecięcego, w przebiegu paraplegii spastycznych	Brak skutecznych alternatywnych form terapii spastyczności ogniskowej/wielogniskowej			-		Dane szacunkowe własne oparte na wiedzy eksperckiej i codziennej praktyce klinicznej (w tym realizacji leczenia spastyczności niezależnie od etiologii w warunkach komercyjnych). Brak danych epidemiologicznych popartych referencjami bibliograficznymi wskazującymi zarówno na zapadalność na spastyczność w poszczególnych jednostkach chorobowych jak i chorobowość. W zaawansowanej postaci SM szacuje się, że 65-80% chorych rozwija spastyczność, jednak tylko
	Doustne leki miorelaksacyjne: baklofen, tizanidyna, tolperison, diazepam, clonazepam	30-40%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Rehabilitacja	50-60%	50-60%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Toksyna botulinowa typu A – stosowana sporadycznie – metoda nier refundowana, kosztowna dla pacjenta	1%	10-20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
						<p>u ok. 10-15% z nich to spastyczność ogniskowa, kwalifikująca się do leczenia toksyną botulinową, podobnie wśród chorych po urazach czaszkowo-mózgowych czy urazach rdzenia kręgowego - ok. 10% chorych rozwinię spastyczność wymagającą leczenia toksyną botulinową.</p> <p>Należy podkreślić, że do leczenia toksyną botulinową nie kwalifikują się wszyscy chorzy rozwijający spastyczność.</p> <p>Do leczenia należy rozważyć chorych ze spastycznością: o nasileniu umiarkowanym i znacznym (min. 2 pkt w MAS w przynajmniej 1 grupie mięśniowej), spastycznością ogniskową/wielogniskową, spastycznością grożącą rozwojem wtórnych powikłań i pogłębiania się niepełnosprawności.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 13), obecnie u osób dorosłych ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii nieudarowej finansowana ze środków publicznych w Polsce jest tizanidyna w ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna							
Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg *	30 szt.	05909990671410	43,79	45,98	43,53	30%	23,20
Tizanor, tabl., 4 mg *	30 szt.	05909990784486	21,96	23,06	29,02	30%	8,71
* Zakres wskazań objętych refundacją – Stwardnienie rozsiane							

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsza terapia standardowa (BSC) – rozumiana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych</p>	<p>„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, sposób postępowania w spastyczności ogniskowej jest wysoce zindywidualizowany, jednak nie zależy on od etiologii spastyczności. W pierwszej kolejności wybierana jest rehabilitacja, polegająca na odpowiednio dostosowanej do celów leczenia fizjoterapii, terapii zajęciowej lub zaopatrzenia ortotycznego. W przypadku braku osiągnięcia ww. celów, wytyczne jasno wskazują, iż do rehabilitacji należy dołączyć iniekcje BTX-A. Rehabilitacja jest refundowana w Polsce i stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Pomimo braku zalecenia wytycznych co do stosowania doustnych leków miorelaksacyjnych w spastyczności innej niż uogólniona, zgodnie z opiniami ekspertów, leki te są wykorzystywane w polskiej praktyce klinicznej również w leczeniu spastyczności ogniskowej, zwłaszcza w sytuacji braku refundacji BTX-A. Wybrane preparaty doustne są refundowane w Polsce w leczeniu spastyczności, np. w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wobec powyższych informacji zarówno rehabilitacja, jak i doustne leki przeciwspastyczne stanowią aktualną praktykę kliniczną, stanowiącą obecnie najlepszą terapię standardową (BSC, best standard care), która będzie stanowiła odpowiedni komparator w analizach HTA dla BTX-A.</p> <p>Alternatywnie do BTX-A w spastyczności ogniskowej wspomina się również o możliwości wykonywania zabiegów chemicznej denerwacji z wykorzystaniem alkoholu lub fenolu. Pomimo refundacji tych terapii w ramach świadczenia gwarantowanego, zabiegi te w praktyce klinicznej wykonywane są nadzwyczaj rzadko lub wcale, ze względu na ryzyko ciężkich powikłań, takich jak neuropatia obwodowa, ból neuropatyczny, obrzęk obwodowy, czy też martwica mięśni. Wobec powyższego iniekcje alkoholem i fenolem nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora w analizach HTA.</p> <p>Inne terapie wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej, takie jak pompa baklofenowa czy leczenie chirurgiczne, nie będą zastępowane w praktyce klinicznej przez BTX-A, gdyż są one stosowane jedynie w leczeniu spastyczności segmentalnej i uogólnionej lub dopiero po niepowodzeniu terapii BTX-A. Tym samym pompa baklofenowa czy leczenie chirurgiczne nie będą stanowiły komparatora dla BTX-A w analizach HTA.”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce (rehabilitacja, tizanidyna)</p> <p>Ankietowana przez Agencję eksperci kliniczni również wskazali na wymienione technologie opcjonalne.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport (BTX-A, toksyna botulinowa typu A), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego, względem najlepszej terapii standardowej (BSC, Best Standard Care).

Dla uproszczenia zapisu definicji populacji docelowej w ramach analiz HTA, wnioskodawca określa tę populację jako „dorośli pacjenci ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej”.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazu ośrodkowego układu nerwowego), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. <p>W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów naukowych w populacji docelowej, przy czym dopuszczano włączanie badań w populacji zbliżonej do wnioskowanej, np. pod względem nasilenia spastyczności w skali MAS czy udokumentowania potwierdzenia rozpoznania choroby wyjściowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> badania, do których włączano pacjentów z różną etiologią spastyczności i nie przedstawiono wyników w warstwach dla pacjentów ze spastycznością nieudarową 	<p>Zgodnie z propozycją programu lekowego.</p> <p>Jeżeli kryteria selekcji dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów spoza populacji docelowej, powinno być określone, jaki maksymalny odsetek pacjentów z innym rozpoznaniem włączony do badania był dopuszczany przez autorów przeglądu w AKL wnioskodawcy.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Dysport (BTX-A, toksyna botulinowa typu A) w dawce zgodnej z ChPL. <p>Do analizy kwalifikowano badania, w których oceniana interwencja stosowana była łącznie z BSC (rehabilitacja z/bez doustnych środków przeciwspastycznych), co zostało jasno sprecyzowane w badaniu lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania BSC.</p>	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których nie podano szczegółowych informacji nt. rodzaju preparatu i/lub jego dawkowania, badania, w których stosowano różne rodzaje BTX-A i w których nie przedstawiono w wynikach w warstwach dla ocenianej interwencji 	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza terapia standardowa (BSC, Best Standard Care) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych. <p>W pierwszej kolejności do analizy włączano badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem, natomiast dopuszczano również możliwość włączenia badania bez grupy kontrolnej dla ocenianej interwencji, w tym eksperymentalne badania nierandomizowane oraz badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, real-world data).</p>	-	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z/ze: <ul style="list-style-type: none"> • napięciem mięśniowym, • siłą mięśniową, • sprawnością motoryczną i równowagą, • zakresem ruchu, • bólem, • ogólnym funkcjonowaniem pacjenta, • jakością życia, • ogólną oceną skuteczności leczenia, • ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi, • bezpieczeństwem terapii (AE ogółem, SAE ogółem, szczególne zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa). 	-	Uwzględniono punkty klinicznie istotne.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane • badanie nierandomizowane, • badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których uczestniczyło <5 pacjentów ze spastycznością nieudarową, stosujących wnioskowaną interwencję, • przeglądy systematyczne, w których pytanie kliniczne było niezgodne z PICO dla niniejszej analizy klinicznej, w tym badania w mieszanej populacji pod względem schorzeń, etiologii spastyczności i/lub prezentujące wyniki dla wszystkich preparatów BTX-A łącznie 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone u ludzi, • badania opublikowane w formie pełnotekstowej. • badania opublikowane w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery), • badania opublikowane w językach innych niż polski i angielski, • publikacje dodatkowe do włączonych badań, w których nie zaprezentowano nowych wyników. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Embase i The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 04.11.2022 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne obejmujące okres od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę do dnia 13.03.2023 r. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.03.2023 r. w bazach Medline (przez PubMed), Embase i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 5 badań z randomizacją (RCT) dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC: Gracies 2015, Gracies 2017, Gusev 2008, Hyman 2000, Jacobson 2021,
- 2 badania bez randomizacji (nRCT) dla BTX-A: De Niet 2015, Finsterer 1997,
- 5 badań obserwacyjnych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) dla BTX-A: Hecht 2008, Pauri 2000, Sconfienza 2008, Servelhere 2018, Watanabe 1998.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Gracies 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen	wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, 3-ramienne, faza III, hipoteza: superiority okres obserwacji: 24 tyg. + faza open label* interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o Grupa BTX-A 500U: BTX-A w dawce 500U, podzielonej na poszczególne partie mięśniowe (+fizjoterapia – 48% pacjentów) o Grupa BTX-A 1000U: BTX-A w dawce 1000U, podzielonej na poszczególne partie mięśniowe (+fizjoterapia – 48% pacjentów) o Grupa PLA: placebo imitujące ocenianą interwencję (+fizjoterapia – 44% pacjentów) 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–80 lat; 2) pacjenci z niedowładem połowicznym trwającym ≥ 6 mies. na skutek przebytego udaru lub urazowego uszkodzenia mózgu; 3) napięcie mięśniowe w docelowej grupie mięśniowej (zginacze łokcia, nadgarstka lub palców) ≥ 2 w skali MAS dla pacjentów nieleczonych uprzednio toksyną botulinową typu A lub ≥ 3 dla uprzednio leczonych; 4) nasilenie nieprawidłowości ≥ 2 w skali DAS w jednym z 4 obszarów (ubieranie się, higiena, pozycja kończyny, ból); 5) kąt spastyczności w docelowej grupie mięśniowej $\geq 10^\circ$; 6) średni wynik MFS (Modified Frenchay Scale) równy 1–8; 7) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu <u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX-A 500U: 80 Grupa BTX-A 1000U: 79 Grupa PLA: 79	<u>I-rzędowy:</u> zmiana napięcia mięśniowego docelowej grupy mięśniowej (MAS) w 4 tyg. <u>Pozostałe:</u> napięcie mięśniowe prostowników ramienia, zginaczy łokcia, nadgarstka i palców (MAS), ocena sprawności kończyny górnej (MFS); ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza (PGA, Physician Global Assessment), nasilenie niepełnosprawności (DAS), nasilenie spastyczności (skala Tardieu), zakres aktywnego ruchu kończyny (AROM), łatwość zakładania szyny (ease of applying splint), jakość życia (SF-36, EQ-5D), obecność przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową, zdarzenia niepożądane (dla pacjentów po urazie mózgu przedstawiono wyłącznie wyniki dla nasilenia spastyczności w skali MAS)
Gracies 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen	wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane 3-ramienne, faza III, hipoteza: superiority okres obserwacji: 12 tyg. + faza open label interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o Grupa BTX-A 1000U: BTX-A w dawce 1000U, podzielonej na poszczególne partie mięśniowe o Grupa BTX-A 1500U: BTX-A w dawce 1500U, podzielonej na poszczególne partie mięśniowe o Grupa PLA: placebo imitujące ocenianą interwencję Fizjoterapia – u ok. 60% pacjentów, w tym fazie open-label (nie podano odsetka w podziale na ramiona)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–80 lat; 2) spastyczność połowicza powodująca zaburzenia chodu; 3) komfortowy chód boso o prędkości 0,1–0,8 m/s, mierzony testem 10MWT bez urządzeń wspomagających chodzenie; 4) klinicznie zdefiniowany epizod udaru lub uszkodzenia mózgu w ciągu ≥ 6 mies. przed rekrutacją do badania; 5) spastyczność w skali MAS ≥ 2 punkty w obrębie kompleksu mięśni brzuchatego łydki i płaszczkowatego u pacjentów uprzednio nieleczonych toksyną botulinową typu A oraz ≥ 3 punkty u pacjentów uprzednio leczonych (wymagany brak terapii BTX-A w ciągu ostatnich 4 mies.); 6) kąt spastyczności $\geq 5^\circ$ na skali Tardieu <u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX-A 1000U: 125 Grupa BTX-A 1500U: 128 Grupa PLA: 128	<u>I-rzędowy:</u> zmiana napięcia mięśniowego m. trójgłowego łydki (m. brzuchaty łydki i m. płaszczkowaty) (MAS) w 4 tyg. <u>Pozostałe:</u> ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza (PGA), test 10MWT, zmiana napięcia mięśniowego m. płaszczkowatego, spastyczność (skala Tardieu), zakres czynnego zgięcia grzbietowego kostki, jakość życia (SF-36, EQ-5D), bezpieczeństwo
Hyman 2000 <u>Źródło finansowania:</u>	wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane 4-ramienne, faza: bd, hipoteza: superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) podejrzwane lub stwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego; 3) niesprawność	<u>I-rzędowy:</u> bierne odwodzenie biodra w stopniach,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ipsen Limited	<p>okres obserwacji: 12 tyg.[§]</p> <p>interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Grupa BTX-A 500U: BTX-A w dawce 500U – 1 podanie o Grupa BTX-A 1000U: BTX-A w dawce 1000U – 1 podanie o Grupa BTX-A 1500U: BTX-A w dawce 1500U – 1 podanie o Grupa PLA: placebo - 125 µg ludzkiej albuminy i 2,5 mg laktozy rozpuszczone w soli fizjologicznej – 1 podanie <p>Kointerwencje (% pacjentów): Doustne leki przeciwspastyczne (BTX-A 500 U: 81%, BTX-A 1000 U: 65%, BTX-A 1500 U: 53%, BTX-A 500–1500 U: 67%, PLC: 38%) Leki przeciwbólowe (BTX-A 500 U: 38%, BTX-A 1000 U: 35%, BTX-A 1500 U: 18%, BTX-A 500–1500 U: 29%, PLC: 13%) Diazepam (BTX-A 500 U: 33%, BTX-A 1000 U: 25%, BTX-A 1500 U: 25%, BTX-A 500–1500 U: 31%, PLC: 35%) Fizjoterapia (bd) Inne leki, w zależności od decyzji lekarza (bd)</p>	<p>spowodowana spastycznością mięśni przywodzicieli kończyn dolnych (Kurtzke EDS ≥ 7), stabilna od co najmniej 6 mies. oraz powodująca umiarkowany ból lub trudności w pielęgnacji (wynik higieny: ≥ 2)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX-A 500U: 21 Grupa BTX-A 1000U: 20 Grupa BTX-A 1500U: 17 Grupa PLA: 16</p>	<p>maksymalna odległość między kolanami w cm</p> <p><u>Pozostałe:</u> aktywne odwodzenie biodra, napięcie mięśniowe i częstość skurczów (w tym wynik dla spastyczności w skali MAS), ogólna ocena kliniczna, ból w górnej części kończyny dolnej, ocena higieny, subiektywna ocena skuteczności leczenia (wg badacza / pacjenta), ponowne leczenie, bezpieczeństwo</p>
Gusev 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Limited	<p>wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane dwuramienne, faza III, hipoteza: superiority</p> <p>okres obserwacji: 12 tyg.[§]</p> <p>interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Grupa BTX-A 1000-1500U: BTX-A w dawce 500U – 1 podanie o Grupa PLA: placebo - 125 µg ludzkiej albuminy i 2,5 mg laktozy rozpuszczone w soli fizjologicznej – 1 podanie <p>Kointerwencje (% pacjentów): Doustne leki przeciwspastyczne (BTX-A: 64%, PLC: 75%), Fizjoterapia (BTX-A: 40%, PLC: 33%), Terapia głosowa (bd), Terapia zajęciowa (bd)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) podejrzenie lub stwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego; 3) niesprawność spowodowana spastycznością mięśni przywodzicieli kończyn dolnych, która w opinii badacza może ulec poprawie po zastosowaniu BTX-A (definiowane jako poprawa co najmniej jednego wyniku z ocenianych parametrów czynnościowych)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX-A 1000-1500U: 55 Grupa PLA: 51</p>	<p><u>I-rzędowy:</u> poprawa wykonywania kluczowej czynności o ≥ 1 punkt w 4. tyg.</p> <p><u>Pozostałe:</u> poprawa wykonywania kluczowej czynności o ≥ 1 punkt w 8. i 12. tyg., odległość między kolanami dla aktywnego i biernego ruchu, zmniejszenie napięcia mięśniowego w skali MAS o ≥ 1 punkt, ponowne leczenie i terapie dodatkowe, poprawa wykonywania danej czynności o ≥ 1 punkt, ból, bezpieczeństwo</p>
Jacobson 2021 <u>Źródło finansowania:</u> granty akademickie	<p>jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, dwuramienne, faza II, hipoteza: superiority</p> <p>okres obserwacji: 10 tyg.</p> <p>interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Grupa BTX-A: BTX-A w maksymalnej dawce 1500 U – 1 podanie o Grupa PLA: placebo (sól fizjologiczna) – 1 podanie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) spastyczność wynikająca z porażenia mózgowego zgodnie z europejskimi wytycznymi; 3) przewlekły ból mięśni związany z ich spastycznością; 4) czas trwania bólu ≥ 3 mies., intensywność bólu ≥ 3 na skali numerycznej; 5) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX-A: 8 Grupa PLA: 8</p>	<p><u>I-rzędowy:</u> odpowiedź na leczenie po 6 tyg. (odsetek pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 2 punkty na skali numerycznej w porównaniu do wartości wyjściowych)</p> <p><u>II-rzędowy:</u> zmiana w zużyciu leków przeciwbólowych, odpowiedź na leczenie po 6 tyg. (odsetek pacjentów ze zmniejszeniem średniej wpływu bólu wg kwestionariusza BPI (Brief Pain Inventory) o ≥ 1 pkt)</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: jakość życia wg kwestionariusza SF-36 (Short-Form 36) ver. 2, ogólna satysfakcja pacjenta z leczenia przy wykorzystaniu kwestionariusza PGIC (Patient Global Impression of Change),</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			nasilenie zmęczenia psychicznego z wykorzystaniem kwestionariusza FSS (Fatigue Severity Scale), nasilenie spastyczności wg kwestionariusza MAS (Modified Ashworth Scale), bierny zakres ruchu stawów (ROM), bezpieczeństwo
* Pacjenci, u których po 12 tyg. leczenia stwierdzono konieczność kolejnych podań BTX-A, mogli uczestniczyć w otwartej fazie badania, trwającej do 52-tyg. (do 5 podań preparatu Dysport)			
§ Pierwotną analizę wyników skuteczności przeprowadzono po 4 tyg.			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie A.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań nierandomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Cel	Populacja
De Niet 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Farmaceutica BV	Prospektywne, jednoośrodkowe, jednoramienne	Zbadanie wpływu BTX-A na poprawę czynności kończyny dolnej u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną	N=15 Pacjenci z paraplegią spastyczną. Pacjenci ze spastycznością kończyny dolnej. N=10 Grupa kontrolna ze zdrowymi uczestnikami, porównanie na potrzeby oceny szybkości chodu i dynamicznej posturografii
Finsterer 1997 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Prospektywne, jednoośrodkowe, jednoramienne	Ocena przydatności ilościowego pomiaru elektromiograficznego (TAAC, analiza zwrot/amplituda) w podawaniu, ocenie i monitorowaniu efektów leczenia z wykorzystaniem BTX-A	N=5 Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, spastyczność kończyny dolnej, n=5; spastyczność kończyny górnej, n=1

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie A.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Cel	Populacja
Hecht 2008 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne	Ocena skuteczności BTX-A u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną	N=5 Pacjenci z dziedziczną paraplegią spastyczną leczeni przez członków German Spasticity Education Group. Pacjenci ze spastycznością kończyny dolnej.
Pauri 2000 <u>Źródło finansowania:</u> Fondazione Baroni	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	Ocena działania BTX-A przy użyciu technik neurofizjologicznych u pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej	N=6 Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym. Pacjenci ze spastycznością kończyny dolnej.
Sconfienza 2008 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	Ocena działania BTX-A podawanej pod kontrolą ultrasonograficzną u pacjentów ze spastycznością mięśnia biodrowo-łędźwiowego	N=6 Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym oraz po urazie rdzenia kręgowego. Pacjenci ze spastycznością kończyny dolnej.
Servelhere 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Fundação de Amparo à Pesquisa de Estado de São Paulo, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	Ocena skuteczności BTX-A u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną	N=33 Pacjenci z rozpoznaniem dziedzicznej paraplegii spastycznej. Pacjenci ze spastycznością kończyny dolnej.
Watanabe 1998 <u>Źródło finansowania:</u> Speywood Pharmaceuticals,	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne	Ocena skuteczności BTX-A w leczeniu spastyczności	N=5 Pacjenci po urazie mózgu i ze stwardnieniem rozsianym. Brak informacji na temat dotkniętej spastycznością kończyny.

Badanie	Metodyka	Cel	Populacja
Kawamura Orthopaedic Appliance Company			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie A.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT narzędziem RoB2 (Risk of Bias).

Podsumowanie oceny poszczególnych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT, przeprowadzona przez wnioskodawcę narzędziem RoB2 opracowanym przez Cochrane Collaboration

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu
	Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
Gracies 2015	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Gracies 2017	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Gusev 2008	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
Hyman 2000	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie
Jacobson 2021	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 w badaniach Gracies 2015 i Gracies 2017 oceniano jako niskie, natomiast w badaniu Hyman 2000 – jako wysokie, z względu na potencjalne ryzyko błędu w procesie randomizacji oraz selekcji raportowanego wyniku. W przypadku badań Jacobson 2021 i Gusev 2008 zidentyfikowano pewne zastrzeżenia co do sposobu raportowania wyników.

Badania nierandomizowane i obserwacyjne wnioskodawca ocenił w skali NICE. Badania Finsterer 1997 i De Niet 2015 cechowały się umiarkowaną wiarygodnością, uzyskały bowiem odpowiednio 5/8 punktów oraz 6/8 punktów w skali NICE. Powodem obniżenia oceny w obydwu badaniach były ich jednośrodkowy charakter oraz brak informacji o konsekwentnym doborze próby, a w przypadku badania Finsterer 1997 także brak przeprowadzonych analiz w warstwach.

Wiarygodność zakwalifikowanych badań obserwacyjnych w skali NICE była niska (Hecht 2008, Sconfienza 2008, Watanabe 1998) do umiarkowanej (Pauri 2008, Servelhere 2018). W żadnym z badań nie podano informacji nt. kryteriów kwalifikacji do badania. Innymi częstymi powodami obniżenia oceny były: jednośrodkowy charakter, brak definicji punktów końcowych oraz brak analiz w warstwach.

Szczegóły oceny wnioskodawca zamieścił w Aneksach A.4 (ocena badań RCT), A.5 (ocena badań nierandomizowanych) i A.6 (ocena badań obserwacyjnych) analizy klinicznej.

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Zakwalifikowane do analizy badania to w większości małe pod względem liczebności próby prace, co może wiązać się z błędami w estymacji obserwowanych wyników efektywności terapeutycznej. Niewystarczającą moc statystyczną stwierdzono w randomizowanych badaniach Hyman 2000 i Jacobson 2021 (z powodu zbyt niskiej rekrutacji) oraz Gracies 2015 i Gracies 2017 (wyniki dla podgrup pacjentów nieprzekraczających 15% liczebności całego badania). Odnalezione jednoramienne badania eksperymentalne również przeprowadzono na małych próbach (5–33 chorych).”
- „W niektórych badaniach randomizowanych stwierdzono podwyższone ryzyko błędu systematycznego w zakresie domeny selekcji raportowanych wyników, ze względu na brak przedstawienia w artykułach wyników dla niektórych punktów końcowych (Hyman 2000, Gusev 2008) oraz okresów obserwacji (Hyman 2000). Ponadto w publikacji Hyman 2000 nie podano szczegółowych informacji nt. testów statystycznych wykorzystanych w analizie wyników (brak informacji o testach post-hoc po ANOVA), a sam opis analizy statystycznej jest niekompletny. Nie wiadomo również jaki rodzaj analizy wyników został przeprowadzony

– autorzy badania deklaruje wykonanie analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT), natomiast liczebność grup wskazuje raczej na zmodyfikowaną ITT dla niektórych punktów końcowych.”

- „W randomizowanym badaniu Hyman 2000 obserwowano wyjściowe różnice pomiędzy grupami w badaniu, w szczególności odnośnie do rodzaju stosowanych kointerwencji, nasilenia bólu i spastyczności.”
- „W randomizowanym badaniu Gusev 2008 odnotowano wysoki odsetek pacjentów z naruszeniem protokołu w odniesieniu do przyjmowanej dawki BTX-A.”
- „Randomizowane badanie Jacobson 2021 zostało przedwcześnie zakończone, ze względu na brak wykazania różnic w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, co najpewniej wynikało ze zbyt małej liczebności próby (zrekrutowano jedynie 38% zaplanowanych pacjentów).”
- „Dla części punktów końcowych z niektórych badań (Gracies 2015, Gusev 2008) dane odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.”

Agencja przychyliła się do zidentyfikowanych przez wnioskodawcę ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej **przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana** pod względem nasilenia spastyczności w skali MAS oraz konieczności potwierdzenia diagnozy schorzenia wywołującego spastyczność (np. stwardnienia rozsianego). Dodatkowo większość odnalezionych dowodów naukowych dotyczyła wyłącznie spastyczności ogniskowej **kończyny dolnej**.”
- „W badaniach randomizowanych tylko u części chorych stosowano BSC (fizjoterapia i/lub doustne leki przeciwspastyczne), a dane nt. interwencji wchodzących w skład BSC w badaniach jednoramiennych i obserwacyjnych były ograniczone. Ponadto w ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano innych badań porównawczych niż randomizowane.”
- „W zakwalifikowanych do analizy badaniach obserwowano efekty terapeutyczne tylko dla 1 podania BTX-A, tym samym **brak jest długoterminowych danych nt. stosowania BTX-A** we wnioskowanej populacji. Ponadto w odnalezionych badaniach stosowano różne protokoły dawkowania BTX-A oraz różne techniki iniekcji (z wykorzystaniem ultrasonografii, elektromiografii, elektrostymulacji lub bez), co może wpływać na skuteczność działania BTX-A. Ponadto z uwagi na zastosowane zaślepienie w badaniach randomizowanych nie było możliwości kontroli stężenia produktu leczniczego.”
- „W wyniku przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych w zakresie zgodnym z niniejszym PICO, co potwierdza ograniczoną dostępność dowodów naukowych dla BTX-A w spastyczności nieudarowej.”
- „Dane dotyczące bezpieczeństwa w analizowanej populacji były istotnie ograniczone, niemniej można spodziewać się, iż wynikało to z poznanego do tej pory, korzystnego profilu bezpieczeństwa, potwierdzonego we wcześniejszych badaniach.”

Agencja przychyliła się do zidentyfikowanych przez wnioskodawcę ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań z grupą kontrolną w populacji pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną i pacjentów po urazie rdzenia kręgowego. Ocenę skuteczności przeprowadzono jedynie na podstawie badań nierandomizowanych lub obserwacyjnych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Definicje poszczególnych punktów końcowych zamieszczono w Aneksie C. AKL wnioskodawcy.

Badania RCT

Napięcie mięśniowe

W badaniu Gracies 2015 odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia spastyczności w skali MAS w podgrupie pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu dla porównania BTX-A (dawki: 500U i 500–1000U) i PLC (wynik meta-analizy: -0,70 [-1,20; -0,20]) (wykres forest-plot zamieszczono w Aneksie B.3. AKL wnioskodawcy).

W badaniu Hyman 2000 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BTX-A+BSC a PLC+BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z maksymalnym napięciem mięśniowym oraz maksymalną częstością skurczów, jak również w odniesieniu do nasilenia spastyczności w skali MAS i ogólnej oceny klinicznej, niezależnie od dawki BTX-A. W badaniu Gusev 2008 częstość uzyskiwania przez pacjentów zmniejszenia spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. W badaniu Jacobson 2021 różnica pomiędzy grupami w odsetku mięśni ze zmniejszeniem nasilenia spastyczności również nie była istotna statystycznie, przy czym badanie miało niewystarczającą moc statystyczną.

W przypadku pozostałych punktów końcowych również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 14. Dychotomiczne punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Maksymalne napięcie mięśniowe	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	13/19 (68)	13/15 (87)	0,79 [0,55; 1,14]	-0,18 [-0,45; 0,09]	NS
				1000	4	13/17 (76)	13/15 (87)	0,88 [0,63; 1,23]	-0,10 [-0,37; 0,16]	NS
				1500	4	10/17 (59)	13/15 (87)	0,68 [0,44; 1,06]	-0,28 [-0,57; 0,01]	NS
				500-1500	4	36/53 (68)	13/15 (87)	0,78 [0,60; 1,03]	-0,19 [-0,40; 0,03]	bd
Maksymalna częstość skurczów	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	3/19 (16)	3/15 (20)	0,79 [0,19; 3,37]	-0,04 [-0,30; 0,22]	NS
				1000	4	7/17 (41)	3/15 (20)	2,06 [0,64; 6,57]	0,21 [-0,10; 0,52]	NS
				1500	4	4/17 (24)	3/15 (20)	1,18 [0,31; 4,43]	0,04 [-0,25; 0,32]	NS
				50-1500	4	14/53 (26)	3/15 (20)	1,32 [0,44; 4,00]	0,06 [-0,17; 0,30]	bd
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 pkt ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	19/55 (35)	15/51 (29)	1,17 [0,67; 2,06]	0,05 [-0,13; 0,23]	NS
				1000-1500	8	25/55 (45)	14/51 (27)	1,66 [0,97; 2,82]	NNT = 6 [3; 3783]	0,067
				1000-1500	12	22/55 (40)	13/51 (25)	1,57 [0,89; 2,77]	0,15 [-0,03; 0,32]	bd
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 pkt ^c	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd (80)	bd (50)	bd	bd	NS
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 2 pkt ^c	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd (60)	bd (30)	bd	bd	NS

CP – porażenie mózgowe (cerebral palsy); MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości odczytane z wykresu przez wnioskodawcę za pomocą programu CurveSnap ver. 1.1.

c) Odsetki dotyczą poprawy w obrębie grup mięśniowych, a nie pacjentów.

Tabela 15. Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Spastyczność w skali MAS ^b [pkt]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	4,0 (bd)	16	8,0 (bd)	nd	NS
				1000	4	20	12,0 (bd)	16	8,0 (bd)	nd	NS
				1500	4	17	8,0 (bd)	16	8,0 (bd)	nd	NS
				500-1500	4	58	bd (bd)	16	8,0 (bd)	nd	bd
Zmiana spastyczności w skali MAS [pkt]	Gracies 2015	TBI	Górna	500	4	8	bd	9	bd	-0,6 [-1,2; -0,05]^{d*}	bd
			Górna	1000	4	6	bd	9	bd	-1,0 [-2,0; -0,00] ^{e*}	bd
			Dolna	1000	4	16	-0,8 (bd)**	22	-0,6 (bd)**	-0,2 [bd]	bd
			Dolna	1500	4	12	-0,7 (bd)**	22	-0,6 (bd)**	-0,1 [bd]	bd
	Górna	500-1000	4	14	bd	9	bd	-0,70 [-1,20; -0,20]^{e*}	bd		
	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd	-2,0 (-2-0) ^f	bd	-0,5 (-3-0) ^f	nd	0,078
Ogólna ocena kliniczna [pkt]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
				1000	4	20	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
				1500	4	17	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
				500-1500	4	58	bd (bd)	16	2,0 (bd)	nd	bd

CP – porażenie mózgowie (cerebral palsy); MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (traumatic brain injury)

*Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, least square mean), **średnia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W badaniu Hyman 2000 spastyczność w zmodyfikowanej skali Ashwortha obliczano jako sumę wyników dla napięcia mięśniowego (0–4) i częstości skurczów (0–4) dla obydwu kończyn

c) Ogólna ocena kliniczna była oceniana przez badacza w 4-stopniowej skali (brak spastyczności, łagodna spastyczność, umiarkowana spastyczność, ciężka spastyczność).

d) Wartości odczytane z wykresu.

e) Wynik meta-analizy dla dawek 500 U i 1000 U. I² = 0%, p = 0,50.

f) Wartości dotyczą grup mięśniowych, nie pacjentów.

Zakres ruchu

W badaniu Hyman 2000 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy BTX-A+BSC a PLC+BSC w odniesienia do odsetka pacjentów z możliwością aktywnego odwodzenia biodra oraz jego poprawą, niezależnie od stosowanej dawki BTX-A. Autorzy badania odnotowali natomiast istotne statystycznie zwiększenie maksymalnej odległości pomiędzy kolanami u pacjentów stosujących BTX-A w dawce 1500U w porównaniu z placebo (p=0,02). W przypadku pozostałych dawek BTX-A nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy BTX-A+BSC (niezależnie od dawki) i PLC+BSC nie zaobserwowano również w odsetku pacjentów z poprawą w zakresie kąta biernego odwodzenia biodra oraz zakresu ruchu.

Tabela 16. Dychotomiczne punkty końcowe związane z zakresem ruchu dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a	
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]		
Aktywne odwodzenie biodra	Możliwość ruchu	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	5/19 (26)	4/15 (27)	0,99 [0,32; 3,05]	-0,004 [-0,30; 0,30]	NS
					1000	4	5/16 (31)	4/15 (27)	1,17 [0,39; 3,56]	0,05 [-0,27; 0,36]	NS
					1500	4	7/17 (41)	4/15 (27)	1,54 [0,56; 4,25]	0,15 [-0,18; 0,47]	NS
					500-1500	4	17/52 (33)	4/15 (27)	1,23 [0,49; 3,09]	0,06 [-0,20; 0,32]	bd
	Poprawa wzgl. baseline	500	4	1/19 (5)	2/15 (13)	0,39 [0,04; 3,95]	-0,08 [-0,28; 0,12]	NS			
		1000	4	1/17 (6)	2/15 (13)	0,44 [0,04; 4,39]	-0,07 [-0,28; 0,13]	NS			
		1500	4	2/17 (12)	2/15 (13)	0,88 [0,14; 5,52]	-0,02 [-0,25; 0,21]	NS			

Punkt końcowy	Badanie	Pop	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]			
				500-1500	4	4/53 (8)	2/15 (13)	0,57 [0,11; 2,80]	-0,06 [-0,24; 0,13]	bd		
Poprawa zakresu ruchu o $\geq 10^{\circ b}$	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd (42)	bd (38)	bd	bd	0,788		

CP – porażenie mózgowie (*cerebral palsy*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)
a) Wartości raportowane przez autorów badania.
b) Wartości dotyczą poprawy zakresu ruchu związanego z poszczególnymi ostrzykniętymi mięśniami, nie pacjentów.

Tabela 17. Ciągłe punkty końcowe związane z zakresem ruchu dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a	
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Maksymalna odległość między kolanami w cm	wartość końcowa	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	36,7 (12,8)	16	32,1 (12,3)	4,60 [-3,54; 12,74]	NS
					1000	4	20	31,9 (9,2)	16	32,1 (12,3)	-0,20 [-7,45; 7,05]	NS
					1500	4	17	39,2 (10,4)	16	32,1 (12,3)	7,10 [-0,70; 14,90]	0,02
					500-1500	4	58	35,8 (11,2)	16	32,1 (12,3)	3,70 [-2,98; 10,38]	bd
	zmiana*	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	6,9 (12,5)	16	3,9 (12,6)	3,00 [-5,17; 11,17]	bd
					1000	4	20	7,0 (10,6)	16	3,9 (12,6)	3,10 [-4,63; 10,83]	bd
					1500	4	17	10,7 (10,4)	16	3,9 (12,6)	6,80 [-1,11; 14,71]	bd
					500-1500	4	58	8,1 (11,3)	16	3,9 (12,6)	4,20 [-2,62; 11,02]	bd
	ruch bierny ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	55	37,5 (bd)	51	35,5 (bd)	2,0 [bd]	NS
					1000-1500	8	55	40,0 (bd)	51	37,5 (bd)	2,5 [bd]	NS
					1000-1500	12	55	40,0 (bd)	51	37,5 (bd)	2,5 [bd]	NS
		ruch aktywny ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	55	25,0 (bd)	51	24,0 (bd)	1,0 [bd]
1000-1500						8	55	26,0 (bd)	51	25,0 (bd)	1,0 [bd]	NS
1000-1500						12	55	26,0 (bd)	51	25,0 (bd)	1,0 [bd]	NS
Bierne odwodzenie biodra w stopniach	wartość końcowa	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	56,5 (24,8)	16	53,9 (19,7)	2,60 [-11,74; 16,94]	NS
					1000	4	20	63,4 (24,3)	16	53,9 (19,7)	9,50 [-4,87; 23,87]	NS
					1500	4	17	61,3 (25,4)	16	53,9 (19,7)	7,40 [-8,06; 22,86]	NS
					500-1500	4	58	60,3 (24,6)	16	53,9 (19,7)	6,40 [-5,14; 17,94]	bd
	zmiana*	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	17,1 (22,8)	16	11,3 (23,9)	5,80 [-9,44; 21,04]	bd
					1000	4	20	24,0 (22,9)	16	11,3 (23,9)	12,70 [-2; 72; 28,12]	bd
					1500	4	17	13,1 (24,2)	16	11,3 (23,9)	1,80 [-14,62; 18,22]	bd
					500-1500	4	58	18,3 (23,1)	16	11,3 (23,9)	7,00 [-6,13; 20,13]	bd

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

*Zmiana względem wartości wyjściowej (baseline) – obliczenia własne.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości końcowe odczytane z wykresu przez wnioskodawcę za pomocą programu CurveSnap ver. 1.1. Odczytane wartości zaokrąglano do 0,5.

Ból

W badaniu Hyman 2000 odsetek pacjentów raportujących brak bólu w górnej części kończyny dolnej nie różnił się istotnie statystycznie w grupach BTX-A+BSC oraz PLC+BSC, niezależnie od stosowanej dawki BTX-A. Z kolei w badaniu Gusev 2008, w grupie otrzymującej BTX-A w dawce 1000–1500U istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej dochodziło do zmniejszenia bólu w obydwu kończynach dolnych o ≥ 1 pkt w 4-stopniowej skali po 8 i 12 tyg. od iniekcji, przy czym pierwsze różnice (w lewej nodze) uwidoczniły się po 4 tyg. terapii. W badaniu Jacobson 2021 nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie zmniejszenia bólu, jego wpływu na życie codzienne oraz zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych.

Tabela 18. Dychotomiczne punkty końcowe związane z bólem dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a	
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Brak bólu w górnej części nogi	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	11/18 (61)	10/15 (67)	0,92 [0,55; 1,53]	-0,06 [-0,38; 0,27]	NS	
				1000	4	7/17 (41)	10/15 (67)	0,62 [0,32; 1,21]	-0,25 [-0,59; 0,08]	NS	
				1500	4	11/17 (65)	10/15 (67)	0,97 [0,59; 1,60]	-0,02 [-0,35; 0,31]	NS	
				500-1500	4	29/52 (56)	10/15 (67)	0,84 [0,54; 1,29]	-0,11 [-0,38; 0,17]	bd	
Zmniejszenie bólu o ≥ 1 pkt ^b	Noga prawa	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	10/26 (38)	7/25 (28)	1,37 [0,62; 3,04]	0,10 [-0,15; 0,36]	0,092
						8	18/26 (69)	8/25 (32)	2,16 [1,16; 4,05]	NNT = 3 [2; 9]	0,008
						12	18/26 (69)	9/25 (36)	1,92 [1,07; 3,44]	NNT = 4 [2; 14]	0,013
	Noga lewa	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	12/26 (46)	7/24 (29)	1,58 [0,75; 3,35]	0,17 [-0,09; 0,43]	0,027
						8	18/26 (69)	9/24 (38)	1,85 [1,04; 3,29]	NNT = 4 [2; 19]	0,008
						12	18/26 (69)	9/24 (38)	1,85 [1,04; 3,29]	NNT = 4 [2; 19]	0,008
Zmniejszenie bólu o ≥ 2 pkt w skali NRS	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	4/8 (50)	5/8 (63)	0,80 [0,33; 1,92]	-0,13 [-0,61; 0,36]	1,00	
Zmniejszenie wpływu bólu o ≥ 1 pkt w skali BPI						4/8 (50)	4/8 (50)	1,00 [0,38; 2,66]	0,00 [-0,49; 0,49]	1,00	
Zmiana zużycia leków p-bólowych	Spadek	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	5/8 (63)	2/8 (25)	2,50 [0,67; 9,31]	0,38 [-0,08; 0,83]	0,429
	Brak zmian						2/8 (25)	4/8 (50)	0,50 [0,13; 2,00]	-0,25 [-0,71; 0,21]	
	Wzrost						1/8 (13)	2/8 (25)	0,50 [0,06; 4,47]	-0,13 [-0,50; 0,25]	

BPI – Brief Pain Inventory; CP – porażenie mózgowie (cerebral palsy); MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); NRS – Numerical Rating Scale

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości odczytane z wykresu przez wnioskodawcę za pomocą programu CurveSnap ver. 1.1. W liczebności grup nie uwzględniano pacjentów, którzy wyjściowo nie raportowali dolegliwości bólowych.

Tabela 19. Ciągłe punkty końcowe związane z bólem dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	Różnica [95% CI]	
Zmniejszenie bólu na skali numerycznej	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	10	8	2,00 (bd)	8	0,00 (bd)	-2,00 [-0,60; 4,60] ^a	0,121
Zmniejszenie wpływu bólu						8	bd	8	bd	bd	NS

CP – porażenie mózgowie (cerebral palsy). a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Funkcjonowanie ogólne pacjenta i jakość życia

W badaniu Gusev 2008 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę o ≥ 1 pkt w wykonywaniu kluczowej dla nich czynności oraz odsetka pacjentów uzyskujących poprawę o ≥ 1 pkt w utrzymywaniu higieny intymnej. Z kolei w badaniu Hyman 2000 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla mediany oceny higieny, niezależnie od dawki BTX-A. Także w przypadku zmiany nasilenia zmęczenia w skali FSS i jakości życia w badaniu Jacobson 2021 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 20. Dychotomiczne punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjenta dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	16/55 (29)	15/51 (29)	0,99 [0,55; 1,79] OR=1,15 [0,49; 2,74] ^a	-0,003 [-0,18; 0,17]	0,745

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	
Poprawa wykonywania kluczowej dla pacjenta czynności o ≥ 1 pkt ^b						8	14/51 (27)	1,06 [0,58; 1,95] OR=1,40 [0,56; 3,52] ^a	0,02 [-0,16; 0,19]	0,469
						12	12/51 (24)	1,08 [0,55; 2,11] OR=1,40 [0,53; 3,74] ^a	0,02 [-0,14; 0,18]	0,497
Poprawa utrzymywania higieny intymnej o ≥ 1 pkt						12	11/46 (24)	1,67 [0,90; 3,10]	0,16 [-0,02; 0,34]	0,096

MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W zależności od indywidualnej decyzji pacjenta kluczową czynnością były: zakładanie dolnej części garderoby, komfort/stabilność w pozycji siedzącej, przemieszczanie się z łóżka na krzesło, mobilność na wózku inwalidzkim, cewnikowanie przez opiekuna, transport do toalety, utrzymywanie higieny intymnej.

Tabela 21. Ciągłe punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjenta dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Ocena higieny [pkt]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
				1000	4	20	1,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
				1500	4	17	1,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
				500-1500	4	58	bd (bd)	16	2,0 (bd)	nd	bd
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FSS [pkt]	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	8	0,2 (0,4)*	8	-0,2 (0,2)*	0,40 [-0,48; 1,28]	0,401

CP – porażenie mózgowie (cerebral palsy); FSS – Fatigue Severity Score; MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis)

*Średnia (SE).

a) Wartości raportowane przez autorów.

Tabela 22. Ciągłe punkty końcowe związane z jakością życia dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a	
						N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]		
Zmiana jakości życia (SF-36v2)	PCS	Jacobson 2021	6	CP	Dolna	Do 1500	8	4,1 (2,5)	8	2,4 (2,0)	1,70 [-4,57; 7,97]	0,602
	MCS						8	3,4 (4,6)	8	4,6 (2,8)	-1,20 [-11,75; 9,35]	0,832
	Ból						8	8,2 (3,6)	8	3,2 (3,5)	5,00 [-4,84; 14,84]	0,329

CP – porażenie mózgowie (cerebral palsy); SF-36 – Short Form-36

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Ogólna ocena skuteczności leczenia

W badaniu Hyman 2000 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie wg badacza i pacjenta pomiędzy analizowanymi interwencjami, niezależnie od dawki BTX-A. W badaniu Jacobson 2021 nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic dla oceny skuteczności leczenia wg kwestionariusza PGIC. Ponadto w badaniu Gracies 2017 nie stwierdzono różnic w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie w skali PGA.

Tabela 23. Dychotomiczne punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Kończ.	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a	
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]		
Pozytywna ocena odp. na leczenie wg	Badacza	Hyman 2000	MS	Dolna	4	14/21 (67)	7/16 (44)	1,52 [0,81; 2,87]	0,23 [-0,09; 0,54]	NS	
						9/19 (48)	7/16 (44)	1,08 [0,52; 2,25]	0,04 [-0,29; 0,37]	NS	
						6/17 (36)	7/16 (44)	0,81 [0,34; 1,89]	-0,08 [-0,42; 0,25]	NS	
						29/57 (51)	7/16 (44)	1,16 [0,63; 2,14]	0,07 [-0,20; 0,35]	bd	
	Pacjenta					13/21 (62)	7/16 (44)	1,41 [0,74; 2,71]	0,18 [-0,14; 0,50]	NS	
						10/19 (53)	7/16 (44)	1,20 [0,60; 2,42]	0,09 [-0,24; 0,42]	NS	
						8/17 (47)	7/16 (44)	1,08 [0,51; 2,28]	0,03 [-0,31; 0,37]	NS	
						31/57 (54)	7/16 (44)	1,24 [0,68; 2,27]	0,11 [-0,17; 0,38]	bd	
Skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (PGIC)	B. duża poprawa	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	0/8 (0)	0/8 (0)	nd	nd	0,499
	Duża poprawa						2/8 (25)	1/8 (13)	2,00 [0,22; 17,89]	0,13 [-0,25; 0,50]	
	Min. poprawa						4/8 (50)	4/8 (50)	1,00 [0,38; 2,66]	0,00 [-0,49; 0,49]	
	Brak zmiany						1/8 (13)	1/8 (13)	1,00 [0,07; 13,37]	0,00 [-0,32; 0,32]	
	Min. pogorszenie						0/8 (0)	1/8 (13)	0,33 [0,02; 7,14]	-0,13 [-0,41; 0,16]	
	Duże pogorszenie						1/8 (13)	1/8 (13)	1,00 [0,07; 13,37]	0,00 [-0,32; 0,32]	
	B. duże pogorszenie						0/8 (0)	0/8 (0)	nd	nd	

CP – porażenie mózgowie (cerebral palsy); MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); PGIC – Patient Global Impression of Change
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 24. Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB. [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Odpowiedź na leczenie w skali PGA [pkt]	Gracies 2017	TBI	Dolna	1000	4	16	1,2 (bd)	22	0,6 (bd)	0,6 [bd]	bd
				1500	4	11	0,7 (bd)	22	0,6 (bd)	0,1 [bd]	bd

PGA – Physician Global Assessment; TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (traumatic brain injury)

Ponowne leczenie i terapie dodatkowe

Autorzy badania Hyman 2000 odnotowali brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy zwrócili się do badaczy z prośbą o podanie kolejnej dawki terapii lub otrzymali kolejną dawkę przed 12 tyg. w grupach BTX-A+BSC w porównaniu z PLC+BSC, niezależnie od dawki BTX-A.

W badaniu Hyman 2000 u pacjentów leczonych BTX-A 500–1500U w porównaniu z komparatorem zaobserwowano istotnie zmniejszenie częstości ponownego leczenia. Takiej zależności nie zaobserwowano w przypadku meta-analizy dla dawek BTX-A 1000–1500 U na podstawie badań Hyman 2000 oraz Gusev 2008 (wykres forest-plot zamieszczono w Aneksie B.3. AKL wnioskodawcy). W badaniu Gusev 2008 nie stwierdzono również różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do wdrażania i zaprzestawania terapii dodatkowych, stosowanych w ramach BSC (doustne leczenie przeciwspastyczne, fizjoterapia). W badaniu Hyman 2000, czas do ponownego leczenia był z kolei istotnie statystycznie dłuższy w grupach stosujących BTX-A (500 U, 1000 U oraz 1500 U) niż w ramieniu placebo.

Tabela 25. Dychotomiczne punkty końcowe dot. ponownego leczenia i terapii dodatkowych dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ponowne leczenie ^b	Hyman 2000	MS	Dolna	500	12	13/21 (62)	14/16 (88)	0,71 [0,48; 1,04]	-0,26 [-0,52; 0,01]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	12	11/20 (55)	14/16 (88)	0,63 [0,41; 0,97]	NNT = 4 [2; 19]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	12	10/17 (59)	14/16 (88)	0,67 [0,43; 1,04]	NNT = 4 [2; 461]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	34/58 (59)	14/16 (88)	0,67 [0,50; 0,89]	NNT = 4 [3; 13]	bd
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	29/55 (53)	25/51 (49)	1,08 [0,74; 1,57]	0,04 [-0,15; 0,23]	bd
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000-1500	12	21/37 (57)	28/32 (88)	0,65 [0,48; 0,88]	NNT = 4 [2; 10]	bd
	Meta-analiza ^c	MS	Dolna	1000-1500	12	50/92 (54)	53/83 (64)	0,83 [0,50; 1,38]	-0,13 [-0,48; 0,21]	bd
Wdrożenie doustnego leczenia przeciwspastycznego	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	15/55 (27)	11/51 (22)	1,26 [0,64; 2,49]	0,06 [-0,11; 0,22]	bd
Zaprzestanie doustnego leczenia przeciwspastycznego	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	6/55 (11)	4/51 (8)	1,39 [0,42; 4,65]	0,03 [-0,08; 0,14]	bd
Zaprzestanie fizjoterapii	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	4/55 (7)	2/51 (4)	1,85 [0,35; 9,70]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Prośba o ponowne leczenie lub otrzymanie ponownego leczenia przed 12 tyg.

c) Model losowy (DerSimonian & Lard), wyniki testu dla heterogeniczności: $p = 0,0361$; $I^2 = 77,24\%$.**Tabela 26. Ciągłe punkty końcowe dotyczące ponownego leczenia i terapii dodatkowych dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC**

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Czas do następnego podania [dni]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	12	8	99 (bd)	7	56 (bd)	nd	0,042
				1000	12	10	111 (bd)	7	56 (bd)	nd	0,017
				1500	12	9	119 (bd)	7	56 (bd)	bd	0,015
				500-1500	12	27	bd (bd)	7	56 (bd)	bd	bd

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Badania nRCT

W badaniach nierandomizowanych u znaczącego odsetka pacjentów po zastosowaniu BTX-A obserwowano zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 pkt (60%), zmniejszenie skurczów mięśni (60%) oraz poprawę czynności mięśni w badaniu elektromiograficznym (100%). Korzyści u stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów odnotowano również w zakresie zmniejszenia bólu (100%), poprawy codziennego funkcjonowania (80%), poprawy zakresu biernych ruchów (75%), klinicznego zwiększenia komfortowej szybkości chodu (67%). Wysoką satysfakcją z zastosowanego leczenia i chęć jej kontynuacji deklarowało 60% pacjentów.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, u pacjentów otrzymujących BTX-A dochodziło do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia spastyczności w obrębie mięśni: brzuchatego łydki oraz płaszczkowatego po 4 i 18 tyg., co związane było również z przejściowym spadkiem siły mięśniowej po 4 tyg. Ponadto u pacjentów

zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie komfortowej szybkości chodu po 4 i 18 tyg. od podania BTX-A. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Szczegółowe wyniki badań nierandomizowanych zamieszczono w tabelach 24 i 25 w AKL wnioskodawcy.

Badania obserwacyjne

W badaniach obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej po podaniu BTX-A zmniejszenie spastyczności o ≥ 1 pkt w skali MAS uzyskiwano u 44–100% pacjentów, a poprawę w skali VAS u 100% chorych. Dobrą odpowiedź na leczenie i subiektywną poprawę raportowano u 60–100% chorych. U wszystkich pacjentów poddanych terapii BTX-A dochodziło również do poprawy biernego zakresu ruchu, postawy ciała, jakości snu i życia oraz zmniejszenia bólu.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, w badaniach obserwacyjnych po zastosowaniu BTX-A odnotowywano również zmniejszenie średniej spastyczności w skalach MAS i VAS oraz zmęczenia fizycznego wg kwestionariusza MFIS (ang. Modified Fatigue Impact Scale, zmodyfikowana skala nasilenia zmęczenia). Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowywano istotnych statystycznie zmian względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe wyniki badań obserwacyjnych zamieszczono w tabelach 26, 27 i 28 w AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona meta-analiza na podstawie badań Hyman 2000, Gusev 2008 i Jacobson 2021 dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC wykazała brak istotnych różnic w odniesieniu do ryzyka występowania AE ogółem i SAE ogółem (wykresy forest-plot zamieszczono w Aneksie B.3. AKL wnioskodawcy). Łącznie w grupie otrzymującej BTX-A odnotowano 3 ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 2 nie były związane z leczeniem (hospitalizacja z powodu zakażenia układu moczowego i biegunki oraz hospitalizacja z powodu zakażenia układu moczowego, klatki piersiowej i hipotermii), natomiast SAE u 1 pacjenta potencjalnie mogło być związane z leczeniem w opinii badacza (łagodna astenia z umiarkowaną dysfagią i dyzartrią).

W badaniach Hyman 2000 i Jacobson 2021 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakiegokolwiek szczegółowego AE dla porównania BTX-A 500-1500 U względem PLC. Z kolei w badaniu Gusev 2008 terapia BTX-A w porównaniu z PLC istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia astenii. W tym badaniu, u pacjentów stosujących BTX-A, częściej niż w grupie PLC odnotowywano również ból, hipertonię oraz suchość w ustach, przy czym w publikacji nie podano wyników liczbowych. Podkreślono natomiast, że większość odnotowywanych w badaniu AE miała charakter łagodny i umiarkowany i ulegały one poprawie w ciągu kilku dni.

Tabela 27. Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC – tylko kończyzna dolna.

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Dawka BTX-A	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE ogółem^b									
AE ogółem	Hyman 2000	MS	500-1500	12	32/58 (55)	10/16 (63)	0,88 [0,57; 1,38]	-0,07 [-0,34; 0,20]	bd
	Gusev 2008	MS	1000-1500	12	29/55 (53)	14/51 (27)	1,92 [1,15; 3,20]	NNH = 3 [2; 13]	bd
	Meta-analiza ^c	MS	500-1500	12	61/113 (54)	24/67 (36)	1,29 [0,58; 2,85]	0,11 [-0,21; 0,42]	bd
SAE ogółem	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3) ^c	4/16 (25)	0,14 [0,03; 0,69]	-0,22 [-0,43; 0,002]	bd
	Gusev 2008	MS	1000-1500	12	1/55 (2) ^d	0/51 (0)	2,79 [0,12; 66,87]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	Jacobson 2021	CP	Do 1500	10	0/8 (0)	1/8 (13)	0,33 [0,02; 7,14]	-0,13 [-0,41; 0,16]	bd
	Meta-analiza ^e	MS, CP	Do 1500	10–12	3/121 (2)	5/75 (7)	0,34 [0,11; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,01]	bd
Szczegółowe AE^b									
Astenia	Gusev 2008	MS	1000-1500	12	12/55 (22)	3/51 (6)	3,71 [1,11; 12,39]	NNH = 6 [3; 30]	bd
Biegunka	Hyman 2000	MS	500-1500	12	3/58 (5)	0/16 (0)	2,02 [0,11; 37,16]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd
Ból brzucha	Hyman 2000	MS	500-1500	12	1/58 (2)	1/16 (6)	0,28 [0,02; 4,17]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd
Ból głowy	Hyman 2000	MS	500-1500	12	3/58 (5)	2/16 (13)	0,41 [0,08; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,10]	bd
Ból pleców	Hyman 2000	MS	500-1500	12	3/58 (5)	0/16 (0)	2,02 [0,11; 37,16]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd

Punkt końcowy	Badanie	Pop.	Dawka BTX-A	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Bóle stawów	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	1/16 (6)	0,55 [0,05; 5,70]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd
Choroby skóry	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Częste oddawanie moczu	Hyman 2000	MS	500-1500	12	3/58 (5)	2/16 (13)	0,41 [0,08; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,10]	bd
Gorączka	Hyman 2000	MS	500-1500	12	1/58 (2)	1/16 (6)	0,28 [0,02; 4,17]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd
Hipertonia	Hyman 2000	MS	500-1500	12	13/58 (22)	4/16 (25)	0,90 [0,34; 2,38]	-0,03 [-0,26; 0,21]	bd
Infekcja	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Infekcja g. dróg oddechowych	Hyman 2000	MS	500-1500	12	1/58 (2)	1/16 (6)	0,28 [0,02; 4,17]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd
Infekcje ukł. moczowego	Hyman 2000	MS	500-1500	12	3/58 (5)	3/16 (19)	0,28 [0,06; 1,24]	-0,14 [-0,34; 0,06]	bd
Łagodny ból mięśni i dyskomfort w trakcie i po iniekcji	Jacobson 2021	CP	Do 1500	10	5/8 (63)	7/8 (88)	0,71 [0,39; 1,30]	-0,25 [-0,66; 0,16]	bd
Nieprawidłowy chód	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	1/16 (6)	0,55 [0,05; 5,70]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd
Nudności	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Objawy grypopodobne	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Obrzęk	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Osłabienie mięśni	Hyman 2000	MS	500-1500	12	8/58 (14)	1/16 (6)	2,21 [0,30; 16,37]	0,08 [-0,07; 0,22]	bd
	Jacobson 2021	CP	Do 1500	10	2/8 (25)	0/8 (0)	5,00 [0,28; 90,18]	0,25 [-0,08; 0,58]	bd
	Meta-analiza ^f	MS, CP	Do 1500	10-12	10/66 (15)	1/24 (4)	2,88 [0,57; 14,53]	0,12 [-0,03; 0,26]	bd
Zaparcie	Hyman 2000	MS	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Zmęczenie	Hyman 2000	MS	500-1500	12	4/58 (7)	2/16 (13)	0,55 [0,11; 2,75]	-0,06 [-0,23; 0,12]	bd

AE – zdarzenie niepożądane (adverse event), CP – porażenie mózgowe (cerebral palsy); MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis), SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W głównej części analizy przedstawiono dane z badania Hyman 2000 dla wszystkich 3 dawek BTX-A (BTX-A 500-1500 U). Dane dla porównania z placebo dla poszczególnych dawek zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.2).

c) Model losowy dla RR (DerSimonian & Lard), wyniki testu dla heterogeniczności: p = 0,0191; I² = 81,79%.

c) SAE nie były związane z leczeniem w opinii badacza. U jednego pacjenta nastąpiła hospitalizacja z powodu biegunki i zakażenia dróg moczowych, a u drugiego zakażenia układu moczowego, zakażenia w obrębie klatki piersiowej oraz hipotermii.

d) SAE możliwie związane z leczeniem. U pacjenta raportowano łagodną astenię, umiarkowaną dysfagię i umiarkowaną dyzartrię.

e) Model stały dla RR (Mantel-Haenszel), wyniki testu dla heterogeniczności: p = 0,24; I² = 31%.

f) Model stały dla RR (Mantel-Haenszel), wyniki testu dla heterogeniczności: p = 0,99; I² = 0%.

Dodatkowe wyniki analizy bezpieczeństwa w podziale na dawki BTX-A zamieszczono w Aneksie B.2 AKL wnioskodawcy. Analiza ta nie wykazała statystycznie istotnych różnic w porównywanych grupach pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniach obserwacyjnych AE ogółem wystąpiły łącznie u 2 na 33 pacjentów (6%). Szczegółowe wyniki zamieszczono w Tabeli 27 w AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy.

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

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (kategoria „często” tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należały: astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowo zgłaszano swoiste dla poszczególnych wskazań działania niepożądane. W spastyczności ogniskowej kończyn u dorosłych do najczęstszych działań niepożądanych (kategoria „często” tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należały w przypadku kończyn górnych: reakcje w miejscu podania (w tym ból, rumień oraz obrzęk), astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy i ból kończyny, natomiast w przypadku kończyn dolnych: osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból, zasinienie, wysypka, świąd), upadek, osłabienie mięśni, ból mięśni, i dysfagia.

W ChPL dla leku Dysport umieszczono informację o reakcjach nadwrażliwości wśród działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu (obok niedoczulicy i atrofii mięśni). Częstość ich występowania określono jako nieznaną.

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (wzmoczone osłabienie mięśni, zaburzenia przełykania, zachłystowe zapalenie płuc, które może prowadzić do śmierci).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 nieprzekraczanie 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 z towarzyszącą 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 (np. u pacjentów z miastenią). U takich pacjentów może wystąpić zwiększona wrażliwość na substancje takie jak Dysport, która może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni.

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

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u dorosłych, a szczególnie starszych pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej z powodu zwiększonego ryzyka upadku. W badaniach klinicznych, po zastosowaniu produktu leczniczego Dysport lub placebo, odpowiednio 6,3% i 3,7% pacjentów ze spastycznością kończyn dolnych doznało upadku.

Podczas stosowania produktu leczniczego Dysport w okolicach oczu zgłaszano przypadki suchości oczu. Należy zwrócić uwagę na to działanie niepożądane, ponieważ suchość oczu może powodować wystąpienie zaburzeń rogówki. Zastosowanie ochronnych kropli, maści, zasłonięcie oka za pomocą opatrunku lub użycie innych środków może być konieczne w celu zapobiegania chorobom rogówki.

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.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dysport, gdy docelowy mięsień wykazuje atrofię. Zgłaszano przypadki atrofii mięśni po zastosowaniu toksyny botulinowej.

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.

Informacje z innych instytucji regulacyjnych

Na stronie FDA odnaleziono informację o wystąpieniu dwóch typów zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu leku Dysport do obrotu: anafilaksji i suchości oczu¹. FDA ocenia aktualnie ww. zgłoszenia dotyczące przypadków suchości oczu, aby określić, czy wymagane są działania regulacyjne.

W dniu 14 czerwca 2017 r. zatwierdzono suplement do etykiety, który obejmował dodanie informacji w części "Adverse Reactions; Postmarketing Experience" etykiety odnoszącej się do zgłoszeń reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonej analizy klinicznej wnioskodawca nie odnalazł żadnych przeglądów systematycznych w zakresie zgodnym z PICO, co potwierdzono również w ramach wyszukiwania własnego przeprowadzonego przez analityków Agencji.

¹ <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-2017-march-2017> [dostęp: 06.04.2023]

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Dysport, preparatu zawierającego substancję czynną toksyna botulinowa typu A (toksyna abobotulinowa, vide FDA), w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, u pacjentów dorosłych w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn o etiologii innej niż udar, tj. wskutek:

- stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35);
- porażenia mózgowego (ICD-10: G80)
- dziedzicznej paraplegii spastycznej (ICD-10 G82, G83)
- urazowego uszkodzenia mózgu/ rdzenia kręgowego (ICD-10: T90, T91)

spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD–10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z zastosowaniem techniki analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Ze względu na uzupełniający charakter terapii jako komparator przyjęto najlepszą terapię standardową (BSC, ang. *best supportive care*) uwzględniającą rehabilitację oraz doustne preparaty o działaniu ogólnoustrojowym.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę NFZ oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy.

Dyskontowanie

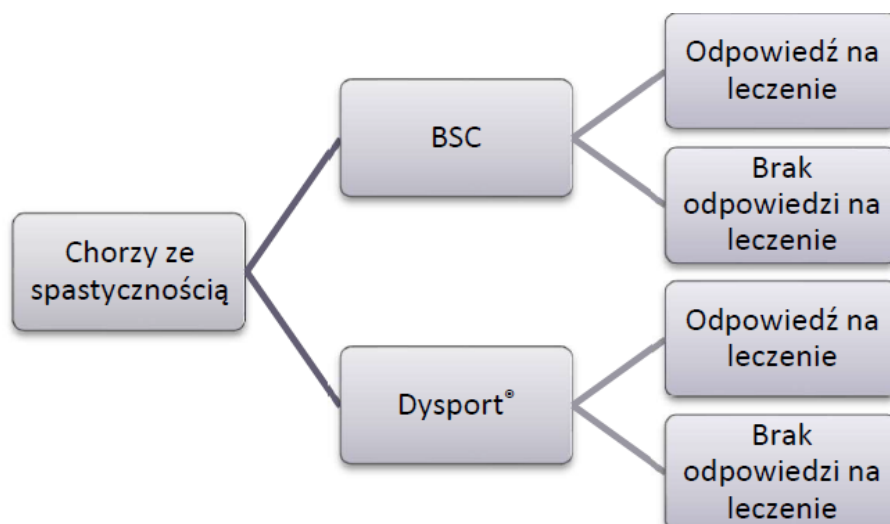
W przypadku analizy przekraczającej rok zastosowano dyskontowanie wyników zdrowotnych i kosztów w wysokości odpowiednio 3,5% oraz 5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny skonstruował *de novo* arkusz kalkulacyjny Excel z użyciem VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) pod postacią drzewa decyzyjnego, w którym uwzględniono:

- koszt interwencji;
- koszt BSC;
- dawkowanie substancji czynnych;
- skuteczność terapii – odpowiedź na leczenie, średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- użyteczności stanów zdrowia.

Poniżej przedstawiono schemat drzewa decyzyjnego, zastosowany w analizie wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat drzewa decyzyjnego wykorzystany w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (AE wnioskodawcy).

Zgodnie z założeniami modelu, pacjenci w ramieniu stosującym Dysport otrzymują 2 dawki leku, po których dokonuje się oceny skuteczności wyrażonej jako mierzona w skali MAS (ang. *Modified Ashworth Scale*) odpowiedź na leczenie lub jej brak. W przypadku zaistnienia odpowiedzi pacjent kontynuuje leczenie lekiem Dysport, natomiast pacjenci bez odpowiedzi przerywają leczenie BTX-A i pozostają na terapii BSC. Model zakłada, iż maksymalna liczba zastosowań leku w ciągu roku wynosi 3 podania.

W modelu nie uwzględniono śmiertelności pacjentów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Nie uwzględniono charakterystyki początkowej pacjentów, w szczególności typu analizowanego schorzenia i jego wpływu na szacowane wyniki zdrowotne.

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W przypadku populacji z urazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego nie przedstawiono dowodów klinicznych określających skuteczność kliniczną.

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych wejściowych przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt leków;
- koszt podania leku;
- koszt monitorowania leczenia.

W analizie pominięto koszt rehabilitacji, ze względu na efekt nieróżniący między porównywanymi terapiami.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące poszczególnych grup kosztowych.

Koszt leków

Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie został przedstawiony w przeliczeniu na jednostki leku (które są specyficzne dla każdego leku zawierającego toksynę botulinową typu A) oraz w przeliczeniu na miligramy (w przypadku BSC). Dla celów analizy wrażliwości przyjęto różne warianty alternatywne, w tym: dawkowanie BTX-A, zakres cen, zużycie leków w BSC, ilość podań BTX-A.

Średnią dawkę leku Dysport stosowaną w trakcie podania określono na podstawie zużycia w programie lekowym B.57 – wartość 1037 j. W analizie testowano alternatywne dawkowanie (mniejsze i maksymalne zgodne z ChPL).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości, które dotyczą wariantu podstawowego analizy. Szczegóły dot. innych założeń przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 3).

Tabela 28. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Dawka (jednostka lub DDD)	Koszt, zł	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Dysport (BTX-A)			
Średnia cena za jednostkę	1 j.		
Średnia cena za jednostkę	1 j.		
Zbiornice (300 j.)	300 j.		
Zbiornice (500 j.)	500 j.		
Podanie	1 037 j.		
BSC			
Baklofen (cena średnia)	1 mg / 50 mg	0,00	0,03 / 1,40
Tyzanidyna (cena średnia)	1 mg / 12 mg	0,17* / 2,03	0,27* / 3,24
Tolperyzon (cena średnia)	1 mg/ 200 mg	0,00	0,01 / 2,43
Średni dzienny koszt terapii BSC**:		0,74	2,35
* obliczenia Agencji			
** z uwzględnieniem udziałów leków stosowanych przez chorych			
DDD – dzienna dawka dobową			

Koszt podania leków

W ramach analizy przyjęto zróżnicowane podejście do kosztów podania leków – w przypadku leków stosowanych doustnie (BSC) przyjęto zerowy koszt podania.

W przypadku terapii lekiem Dysport przyjęto, iż podanie leku zawierającego toksynę botulinową typu A będzie miało zawsze miejsce pod kontrolą elektromiografii, symulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii, zgodnie z wyceną przedstawioną w Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 119/2022/DGL z dnia 22.09.2022 r. (nie stwierdzono zmiany kosztu w dokumencie 31/2023/DGL z 10.02.2023 r.) – kod 5.08.07.0000027 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z podaniem toksyny botulinowej typu A pod kontrolą elektromiografii, stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii w leczeniu spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu – wartość punktowa 378,56.

Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia terapią BSC określono jako nieróżniący dla porównywanych ramion.

W przypadku terapii lekiem Dysport założono, iż monitorowanie leczenia będzie się odbywać w ramach przyjęcia pacjenta związanego z wykonaniem programu lekowego – kod 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – wartość punktowa 108,16 w przypadku pierwszych dwóch wizyt, natomiast dalszy proces monitorowania leczenia realizowany będzie w ramach wizyt związanych z podaniem leku.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami kosztów przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Odnaleziono 6 publikacji (4 badania) opisujących użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D, które uwzględniono w dalszej ocenie efektywności kosztowej. W wariantcie podstawowym analizy uwzględniono dane z badania MOVE-1, w którym uwzględniono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o różnym nasileniu spastyczności. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości. Ze względu na odmienne raportowanie wyników – podział ze względu na odpowiedź na leczenie lub ze względu na nasilenie choroby – ujednolicono kryteria porównawcze, gdzie odpowiedź na leczenie (tj. brak lub łagodna niepełnosprawność) i brak odpowiedzi (niepełnosprawność umiarkowana lub ciężka) zostały oszacowane jako wartość średnia z dostępnych stanów zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości zastosowanych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 29. Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia wyrażone w EQ-5D (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	MOVE-1	Makino 2019	Doan 2013	Svensson 2014
Odpowiedź na leczenie	0,60	0,51	0,63	0,54
Brak odpowiedzi na leczenie	0,45	0,39	0,50	0,20

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników zdrowotnych otrzymanych w modelu wnioskodawcy.

Tabela 30. Zestawienie wyników zdrowotnych

Wyszczególnienie	BTX-A + BSC	BSC
QALY		
Wynik inkrementalny		ref.

Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania produktu Dysport (BTX-A) w porównaniu z najlepszą terapią standardową (BSC) wraz z wynikami inkrementalnymi – przedstawione w analizach wnioskodawcy (rozdział 4 AE wnioskodawcy).

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – , wartości w zł (AE wnioskodawcy)

Parametr	Dysport+BSC	BSC
Koszt interwencji		0
Koszt podania		0
Koszt monitorowania		0
Koszt całkowity		0
Koszt inkrementalny		ref.

Zgodnie z oszacowanym inkrementalnym współczynnikiem kosztów użyteczności wskaźnik ICUR , co jest wartością niż wysokość progu opłacalności. Współczynnik kosztów użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) dla ocenianego porównania wyniósł

Poniżej przedstawiono oszacowanie

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej – , wartości w zł (AE wnioskodawcy)

Parametr	Dysport+BSC	BSC
Koszt interwencji		0
Koszt podania		0
Koszt monitorowania		0
Koszt całkowity		0
Koszt inkrementalny		ref.

Zgodnie z oszacowanym inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności wskaźnik ICUR , co jest wartością niż wysokość progu opłacalności. Współczynnik CUR dla ocenianego porównania wyniósł

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na odnalezienie badań RCT wskazujących na istotną korzyść kliniczną BTX-A względem BSC w populacji pacjentów z uszkodzeniem mózgu oraz ze stwierdzeniem rozszanym dla wymienionych subpopulacji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W przypadku pozostałych grup pacjentów w opinii Analityków **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W populacji, dla których odnaleziono dowody o przewadze technologii nad komparatorem, oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, jest zróżnicowana względem wielkości opakowania. Oszacowane progowe ceny zbytu netto zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zestawienie progowych cen zbytu netto leku Dysport (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto (CZN)	
	Perspektywa NFZ	
1 j.		
300 j.		
500 j.		

W przypadku perspektywy wspólnej (wariant 9b analizy, który uwzględnia dodatkowo współpłacenie za BSC), przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi progowa cena zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu opłacalności wynosi [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

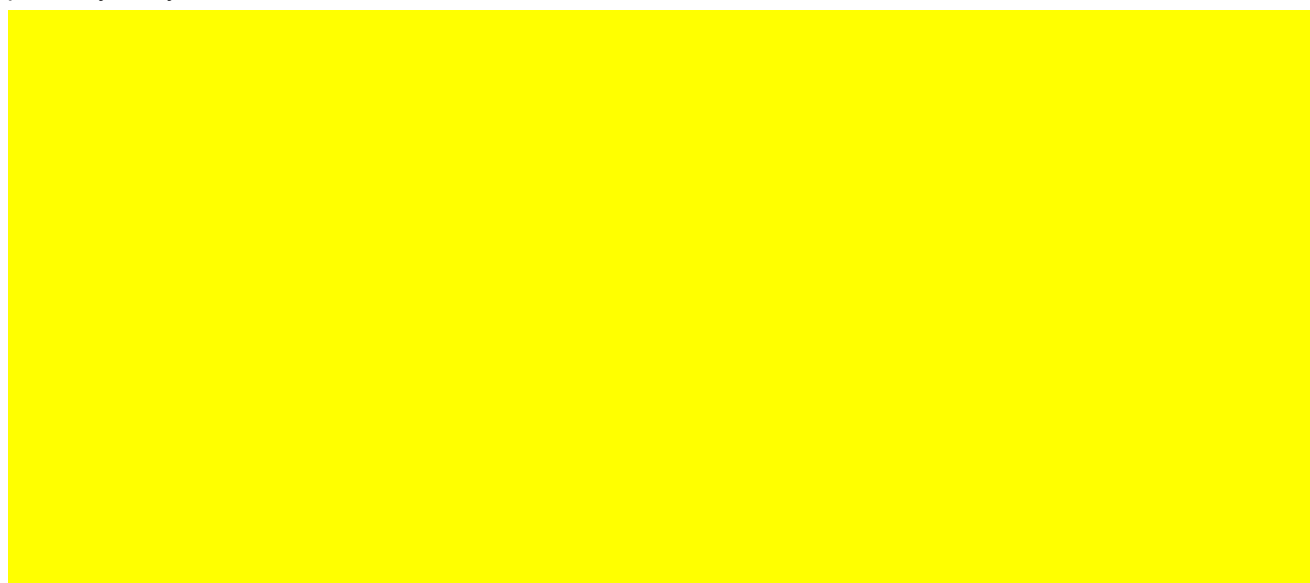
Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze alternatywne oraz zakres parametrów opisane w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy.



Wartości oszacowane dla wariantu [redacted] przedstawiono w rozdziale 5.2.2. AE wnioskodawcy.

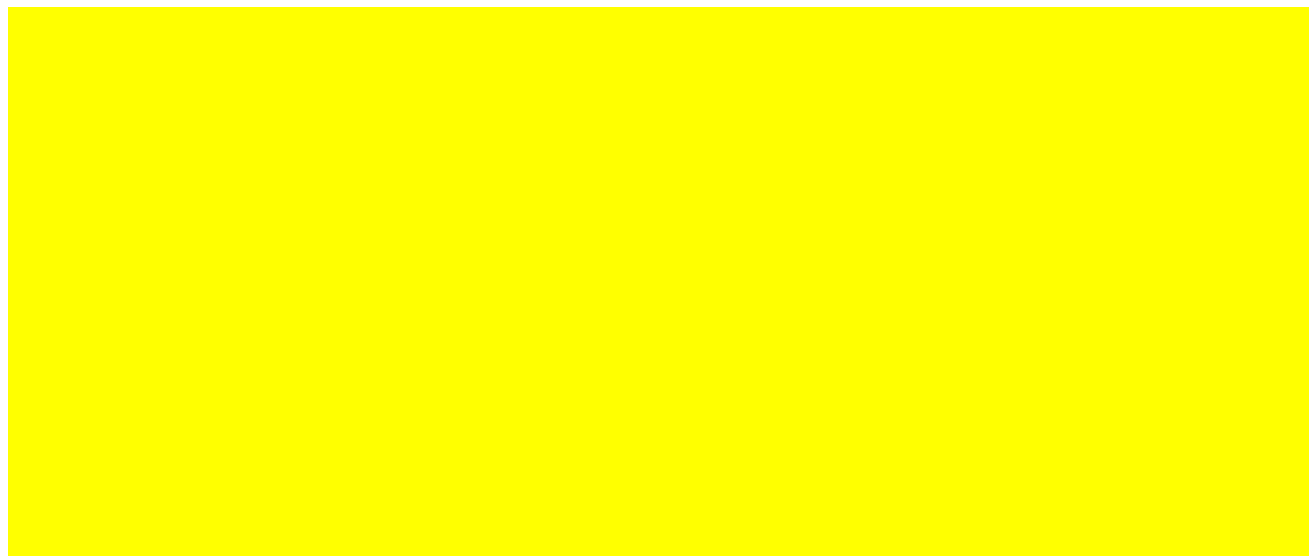
Wyniki analizy wrażliwości [redacted] przedstawiono na poniższych wykresach tornado.



Rysunek 2. Wykres tornado - rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariantie [redacted] (opracowanie Agencji na podstawie danych wnioskodawcy)

² 175 926 zł

Kolorem czerwonym zaznaczono wartość progu opłacalności na dzień weryfikacji. Scenariusz 9b przedstawia perspektywę wspólną.



Rysunek 3 Wykres tornado - rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie [redacted] (opracowanie Agencji na podstawie danych wnioskodawcy)

Kolorem czerwonym zaznaczono wartość progu opłacalności na dzień weryfikacji. Scenariusz 9b przedstawia perspektywę wspólną.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. 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	Wnioskuje się o rozszerzenie wskazań refundacyjnych zgodnie z zapisami ChPL.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ze względu na charakter uzupełniający aktualną praktykę, komparator jest właściwy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
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?	?	W przypadku części populacji (uszkodzenie rdzenia kręgowego) skuteczność terapii została przyjęta jako założenie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont pozwalający na oszacowanie różnic między ocenianymi technologiami.
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?	?	W ramach analizy wrażliwości w 2-letnim horyzoncie analizy dyskontowanie zostało zaimplementowane niewłaściwie.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- *Metodykę analizy ekonomicznej określono w oparciu o wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności ograniczeniem niniejszej analizy jest brak danych z analizy klinicznej, pozwalających na określenie skuteczności porównywanych interwencji wg kryteriów programu lekowego (po dwóch podaniach wg programu vs po jednym podaniu w badaniach klinicznych).*
- *Finalnie skuteczność kliniczna została określona na podstawie danych z jednego badania RCT (Gusev 2008) oraz przy uwzględnieniu dodatkowych założeń. Ponadto zwraca uwagę znaczna rozbieżność w zakresie skuteczności w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej.*

Komentarz Agencji:

Założenia dotyczące skuteczności przyjęto niezależnie od choroby podstawowej. Rozbieżność w zakresie skuteczności związana jest nie tylko z heterogenicznością w ramach jednej subpopulacji, obserwowana jest również pomiędzy subpopulacjami.

- *Ze względu na poczynione założenia w zakresie skuteczności klinicznej, nie odnaleziono danych pozwalających na dokładne obliczenie / wskazanie średniego czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, w związku z czym przyjęto kolejne założenia, na podstawie których oszacowano, że średni czas do uzyskania odpowiedzi jest równy 9 tygodni dla terapii BTX-A + BSC oraz 4 tyg. dla terapii BSC.*

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości wskazując na znaczną liczbę założeń, w tym brak danych o wariancji głównych zmiennych.
- W modelu założono dyskontowanie wyników zdrowotnych i kosztów od drugiego roku analizy. W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz wnioskodawca wskazał, iż:

„Jako że pierwszy rok analizy jest okresem bieżącym, wyniki generowane w pierwszym roku analizy nie są poddawane procesowi dyskontowania. Podejście to jest standardowym podejściem przyjmowanym w analizach ekonomicznych.”

co nie jest standardem, ponieważ metodyka naliczania dyskontowania zależy m.in. od typu analizy (CMA vs CUA) lub struktury modelu, w szczególności od częstości naliczania efektów (modele o cyklu trwającym miesiąc lub krócej zwykle uwzględniają dyskontowanie od momentu rozpoczęcia terapii). Należy mieć na uwadze, iż okres bieżący (np. okresy rozliczeniowe) można oznaczyć w sposób różny – miesięczny, kwartalny, roczny. Analiza, w której uwzględnia się dyskontowanie powinna odnosić się do stanu bieżącego, czyli do punktu w czasie a nie do okresu roku, ponieważ utrudnia to interpretację wyników (na koniec roku, wynik śródroczny).

Przykład: jeden pacjent ze spastycznością kończyn dolnej uzyskuje odpowiedź na leczenie natomiast drugi nie, dynamika zmiany użyteczności stanów zdrowia zmienia się w horyzoncie analizy – pierwsza osoba może samodzielnie wyjść po drobne zakupy, natomiast druga osoba nie, przez co musi przeznaczyć 100 zł na dostawę do domu tych samych produktów (koszt ekonomiczny niepełnosprawności w cyklu). Wspomniane 100 zł jest więc oszczędnością osoby z odpowiedzią względem osoby bez odpowiedzi na leczenie (dla której jest to koszt utraconych możliwości). Pieniądze te można zainwestować na lokacie z oprocentowaniem 5% rocznie z miesięczną kapitalizacją odsetek (odwrotność dyskontowania). Wartość przyszła inwestycji w okresie bieżącym osoby z odpowiedzią, zakładając horyzont roczny analizy wyniesie nie 105 zł a 105,12 zł. Podobnie, z tym że w odwrotnym kierunku, funkcjonuje dyskontowanie – w przypadku miesięcznego naliczania dyskonta wartość 100 zł osoby, która w bieżącym momencie musi skorzystać z usług dostawy po roku będzie wynosić nie 100 zł a 95,13 zł.

Wskazane wytyczne HTA wskazują *a priori* metodykę naliczania użyteczności. Inne, jak wytyczne NICE nie wskazują w jaki sposób naliczać dyskonto efektów, wskazują jednak, iż wartości stanowią przepływy w czasie „*Cost-effectiveness results should reflect the present value of the stream of costs and benefits*”

*accruing over the time horizon of the analysis*³ co uzasadnia celowość dostosowania dyskontowania do momentu naliczenia kosztów i efektów.

Uzasadnieniem dla uwzględnienia dyskontowania również w pierwszym roku (gdy horyzont analizy przekracza rok) jest również uwzględnienie preferencji społecznych związanych skorelowanych z oczekiwaniami inflacyjnymi, które implikują na przyszłą wartość ekonomiczną technologii.

W ramach weryfikacji przeprowadzono dodatkowe obliczenia uwzględniające dyskontowanie również w pierwszym roku, zmiana metody naliczania dyskonta nie miała wpływu na wnioskowanie z analizy, stąd nie przedstawiono wyników w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- *Dawka preparatu Dysport na jedną sesję określona została na podstawie danych o dawkowaniu w programie lekowym B.57, aktualnie dedykowanemu pacjentom ze spastycznością kończyn o etiologii udarowej. Nie odnaleziono danych z polskiej praktyki klinicznej pozwalających na określenie realnej dawki Dysport dla chorych ze spastycznością o etiologii nieudarowej.*
- *Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie na potrzeby analizy ekonomicznej danych dotyczących zużycia zasobów w terapii Dysport.*
- *Nie odnaleziono dostatecznych danych umożliwiających oszacowanie kosztów prowadzenia terapii standardowej. Nie zidentyfikowano również danych, które jednoznacznie wskazują, czy dodanie Dysport do terapii standardowej spowoduje zmniejszenie jej wykorzystania (np. niższe dawki leków). Ze względu na znaczną niepewność w tym zakresie, w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu terapii standardowej, zaś w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt BSC biorąc pod uwagę wyłącznie koszt leków przeciwspastycznych.*
- *Nie odnaleziono polskich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, w analizie uwzględniono dane z odnalezionych badań zagranicznych.*

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Uwzględnione dane dotyczące skuteczności klinicznej dotyczą populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym. W analizie nie uwzględniono odpowiedzi na leczenie w innych analizowanych subpopulacjach chorych.
- Użyteczności stanów zdrowia zostały określone w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym (MOVE-1 i Svensson 2014) lub u pacjentów po udarze mózgu (Makino 2019, Doan 2013). W analizach nie uwzględniono wpływu choroby podstawowej na oszacowania wyników zdrowotnych otrzymywanych w innych subpopulacjach, w tym podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia obserwowanej u pacjentów podczas naturalnego przebiegu choroby. W publikacji Makino 2019, która jest analizą ekonomiczną, dodatkowo brak jest odwołań do źródłowych publikacji dot. użyteczności stanów zdrowia, wskazano, iż pochodzą one z badania Kaňovský 2009 (w publikacji brak danych, w protokole badania brak informacji o gromadzeniu danych EQ-5D). Nie przedstawiono charakterystyki populacji chorych w publikacjach dot. użyteczności stanów zdrowia. W badaniu Svensson 2014 pacjenci samodzielnie określali poziom spastyczności w skali numerycznej od 0 do 10, co ze względu na subiektywność odczucia stanu napięcia, wpływa negatywnie na wnioskowanie (możliwość wystąpienia efektu placebo, związanego nie tyle z podaniem leku a wykonaniem nakłucia mięśnia w igłoterapii suchej lub akupunkturze [Fernández-de-las-Peñas 2021, Cruz-Montecinos 2020, Zhu 2019]).
- Uwzględnione w analizie użyteczności stanów zdrowia nie są zależne od kończyny objętej spastycznością. Należy mieć na uwadze, iż zarówno rodzaj kończyny (górną/dolną), ilość ognisk oraz dominacja (prawo- lub leworęczność [Harris 2006]) będą miały wpływ na oszacowania QALY.
- Użyteczności stanów zdrowia ekstrahowane z publikacji zostały ujednolicone zgodnie z punktem końcowym ocenianym przez wnioskodawcę, co może wiązać się z dodatkową niepewnością wnioskowania.
- W analizie uwzględniono arbitralnie, iż pacjenci w ramach BSC stosują wyłącznie jeden lek z określonym udziałem rynkowym, jednakże możliwe jest również stosowanie schematów dwulekowych jak baklofen + tyzanidyna, baklofen + tolperyzon.
- Zgodnie z informacją przedstawioną w rozdziale 3.2.2. AE (str. 31):

³ NICE Health technology evaluations: the manual <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741> [dostęp: 03.04.2023 r.]

Ponadto w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie w ramieniu BTX-A + BSC udziału każdego z leków spadają o połowę oraz połowa chorych nie stosuje leków przeciwpastycznych.

W trakcie oceny zaimplementowanych formuł nie stwierdzono, aby połowa chorych przerywała stosowanie leków przeciwpastycznych i równocześnie zmniejszało się zużycie leków BSC (formuła w komórce 'Obliczenia!N8'[D8*koszt_BSC*0,5+E8*koszt_BSC] uwzględnia mnożnik 0,5 jednokrotnie).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził próbę walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 48):

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Analitycy Agencji nie zdiagnozowali błędów w skoroszytcie, które mogłyby wpłynąć na oszacowania przeprowadzone w analizie.

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji wnioskodawca przedstawił publikację Danchenko 2022 dot. analizy kosztów-żyteczności dwóch toksyn botulinowych typu A (Botox i Dysport) u pacjentów ze spastycznością ogniskową lub dystonią szyjną.

Zaprezentowano oszacowania wyniki zdrowotnych otrzymane w wyniku uwzględnienia danych z publikacji (wartości użyteczności oraz skuteczności mierzonej odpowiedzią na leczenie) w modelu wnioskodawcy. Przedstawiono oszacowania w podziale na kończyny. Jak wskazano w rozdziale (str. 48):

W celu przeprowadzenia porównania wykorzystano dane uwzględnione w odnalezionej analizie ekonomicznej:

- dla populacji ze spastycznością kończyny górnej:
 - użyteczności: odpowiedź na leczenie: 0,63, brak odpowiedzi na leczenie: 0,50,
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie BTX-A równy 75,5%;
- dla populacji ze spastycznością kończyny dolnej:
 - użyteczności: odpowiedź na leczenie: 0,54, brak odpowiedzi na leczenie: 0,49,
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie BTX-A równy 35,8%.

O ile oszacowania dotyczące użyteczności stanów zdrowia są zbieżne z analizowanymi w raporcie, tak należy wskazać, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie BTX-A jest silnie zróżnicowany między kończyną górną a dolną, stąd weryfikacja konwergencji jest obciążona niepewnością.

Nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych spełniających kryteria analizowanego problemu decyzyjnego.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził ocenę publikacji i posterów konferencyjnych pozwalającą na walidację części założeń analizy.

W ramach analizy weryfikacyjnej odnaleziono trzy publikacje opisujące średnie dawkowanie produktu Dysport (Way 2022, Bezzina 2022 oraz Gaid 2021) oraz dwie publikacje opisujące czas pomiędzy kolejnymi podaniami leku Dysport (Gratie 2022 i Gaid 2021) pozwalające na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

W większości abstraktów nie przedstawiono podstawowej charakterystyki pacjentów, w tym etiologii spastyczności.

W abstrakcie Gaid 2021 (do badania DYSCOVER) wskazano, iż 61% pacjentów miało udar, 76% pacjentów miało spastyczność jednostronną, 25% pacjentów doświadczyło spastyczności równocześnie w kończynach górnych i dolnych. Mediana wyniku MAS wynosiła 2.0. Horyzont analizy – 1 rok.

W abstrakcie Bezzina 2022 nie wskazano etiologii spastyczności. W grupie stosującej Dysport 55,6% chorych miało spastyczność dolnej kończyny, 35,2% kończyny górnej oraz 9,3% kończyn górnych i dolnych.

W abstrakcie Gatie 2022 nie przedstawiono żadnych danych dot. populacji chorych, oceniono zamówienia apteczne oraz bazy medyczne skupiające pacjentów ze spastycznością.

W abstrakcie Way 2022 uwzględniono pacjentów z różnymi etiologiami – 25% udar, uszkodzenie mózgu – 13,6%, uszkodzenie rdzenia kręgowego – 2,3%, dorośli z porażeniem mózgowym – 42%, stwardnienie rozsiane – 9,1%, inne – 8%. Pacjenci zmieniali terapię z produktu Botox na Dysport. Wskazano, iż 58% chorych miało spastyczność obustronną.

W zakresie dawkowania, w zależności od publikacji, obserwowano istotnie różne średnie lub mediany dawek oraz średnie i mediany liczby podań. W poniższej tabeli przedstawiono syntetyczne zestawienie wyników przedstawionych w rozdziale. 6.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 35. Zestawienie danych przedstawionych w publikacjach włączonych do walidacji zewnętrznej (AE wnioskodawcy).

Publikacja	Typ miary	Informacje dodatkowe	Wartość
Średnia dawka Dysport			
Way 2022	średnia*	I sesja	1 005,1 ± 439,2 j.
		II sesja	1 006,2 ± 334,2 j.
		III sesja	1 203,2 ± 325,7 j.
Bezzina 2022	średnia*	Kończyna górna	718,8 ± 410,7 j.
		Kończyna dolna	689,7 ± 449,9 j.
		Ogółem w populacji	753,7 ± 457,3 j.
Gaid 2021	mediana (IQR)	I cykl (n=108)	500 (300-700)
		II cykl (n=82)	500 (500-750)
		III cykl (n=44)	500 (387,5-700)
		IV cykl (n=7)**	400 (300-500)
Podania leku			
Grattie 2022	średnia	Rok 2016	1,62–2,26
		Rok 2017	1,98–2,28
		Rok 2018	2,06–2,52
		Rok 2019	2,11–2,29
Gaid 2021	mediana	Czas między kolejnymi podaniami	140 dni
	zakres	Liczba podań w okresie obserwacji	1-4
	średnia***		2,23
<p>* w abstrakcie podano również wartości ±, prawdopodobnie jest to odchylenie standardowe (SD, ang. <i>standard deviation</i>)</p> <p>** należy wskazać, iż program lekowy przewiduje podanie maksymalnie 3 dawek toksyny botulinowej rocznie na jedną kończynę, w publikacji nie przedstawiono przyczyn większej liczby dawek.</p> <p>*** obliczenie wnioskodawcy</p>			

W podsumowaniu przedstawiono dodatkowo publikację Mejla-Pulido 2022, w której ocenie poddano 161 pacjentów ze spastycznością, spośród których 62% miała porażenie mózgowie. Wskazano, iż 90% chorych odnotowywało poprawę kliniczną oraz wzrost jakości życia w skali EQ-5D.

Nie odnaleziono innych badań RWE, pozwalających na walidację innych parametrów modelu w niniejszym problemie decyzyjnym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak danych pozwalających na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań, w szczególności w populacji polskiej, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Odnalezione błędy oraz ewentualne obliczenia własne przedstawiono w odpowiednich rozdziałach niniejszej AWA.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Dysport (toksyna botulinowa typu A), w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, u pacjentów dorosłych w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn o etiologii innej niż udar, tj. wskutek:

- stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35);
- porażenia mózgowego (ICD-10: G80)
- dziedzicznej paraplegii spastycznej (ICD-10 G82, G83)

- urazowego uszkodzenia mózgu/ rdzenia kręgowego (ICD-10: T90, T91)

spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD–10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91).

Dla celów analizy przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Ze względu na odnalezienie badań RCT wskazujących na istotną korzyść kliniczną BTX-A względem BSC w populacji pacjentów z uszkodzeniem mózgu oraz ze stwierdzeniem rozszanym dla wymienionych subpopulacji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W przypadku pozostałych grup pacjentów w opinii Analityków **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W ramach analizy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ oraz, w ramach analizy wrażliwości, wyniki uwzględniające perspektywę wspólną (NFZ+pacjent).

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla BTX-A względem najlepszej terapii standardowej wynosi , co jest wartością niż obowiązujący próg opłacalności.

W populacji, dla których odnaleziono dowody o przewadze technologii nad komparatorem, oszacowana przez wnioskodawcę progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności, jest zróżnicowana względem wielkości opakowania, tj:

- opak. 300 j. zł;
- opak. 500 j. zł.

Na przedstawione w analizie wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia dotyczące skuteczności klinicznej rozumianej jako odpowiedź na leczenie w skali MAS, zmiana horyzontu analizy, przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia (należy wskazać, różnica wynosząca $\leq 0,13$ pkt wpływała na zmianę wnioskowania w analizie podstawowej, natomiast różnica bazowa wynosiła 0,15 pkt).

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 elektroniczną 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 wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Dysport, BTX-A) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, dziedzicznej paraplegii spastycznej lub urazowego uszkodzenia mózgu / rdzenia kręgowego), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, tj. ze spastycznością w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) oraz brakiem przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Perspektywę płatnika publicznego uznano za tożsamą z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów ze względu na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii i brak partycypacji pacjentów w kosztach uwzględnionych w analizie podstawowej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Dysport nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Dysport będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych w ramach poszerzonego programu lekowego B.57.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla Dysportu o pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii innej niż udarowa lek ten będzie finansowany w ramach grupy limitowej 1055.3, toksyny botulinowe 3.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

[Redacted text]

Tabela 36

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

źródło: BIA Wnioskodawcy Aneks rozdz. A.2.2;

[Redacted text]

Tabela 37

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

źródło: BIA Wnioskodawcy Aneks rozdz. A.2.2

[Redacted text]

⁴Statystyki NFZ, strona: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp: 04.04.2023 r.)

⁵Mapy Potrzeb Zdrowotnych - Programy lekowe, strona <https://basiv.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/> (dostęp: 04.04.2023 r.)

Tabela 38

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz.2.5;

Rozpowszechnienie

Prognozę rozpowszechnienia preparatu Dysport w leczeniu spastyczności o etiologii innej niż udarowa wnioskodawca przeprowadził w oparciu o dane dotyczące realizacji PL B.57 (leczenie spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A) oraz B.83 (leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A - realizowany do 2020 roku).

(źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz.

2.6).

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje BSC. W scenariuszu nowym przyjęto, że [] pacjentów z oszacowanej populacji docelowej rozpocznie leczenie w ramach programu lekowego, natomiast w 2 roku refundacji będzie to [] pacjentów z populacji docelowej (źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6 i 2.7.2).

Tabela 39.

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Dysport	0%	0%	[]	[]
BSC	100%	100%	[]	[]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz.2.7

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono kategorie kosztowe na podstawie analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt toksyny botulinowej typu-A (Dysport),
- koszty podania i monitorowania wyników leczenia w programie lekowym.

W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono te same kategorie kosztów jak w Analizie ekonomicznej, zaprezentowane w rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że dane NFZ oraz przeprowadzone na ich podstawie prognozy populacji pacjentów ze spastycznością poudarową leczonych BTX-A w Polsce w ramach PL B.57 charakteryzują się ograniczeniami związanymi z pandemią wirusa SARS-CoV-2 oraz sposobem raportowania danych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Dysport <ul style="list-style-type: none"> • 300 j. wynosi [redacted] • 500 j. wynosi [redacted] W analizach wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy



Założono, że w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla Dysportu o pacjentów ze spastycznością kończyn o etiologii innej niż udarowa lek ten będzie finansowany w ramach grupy limitowej 1055.3, toksyny botulinowe 3.

Liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Dysport, wnioskodawca oszacował łącznie na [redacted]. Obecna liczba chorych w opinii prof. Małgorzaty Łukowicz wynosi ok. 4000 pacjentów, natomiast w opinii prof. Agnieszki Słowik wynosi 3500-4000 pacjentów. Nowa liczba chorych to ok. 400 pacjentów w opinii prof. Małgorzaty Łukowicz, natomiast 350-400 pacjentów w opinii prof. Agnieszki Słowik. Zgodnie z opinią prof. Iwony Sarzyńskiej - Długosz liczba chorych w ramach PL „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)” z rozpoznaniem I61, I63, I69 to: ok. 12 tys. obecna liczba chorych; ok. 8 tys. nowa liczba chorych; ok. 3 tys. chorych u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, natomiast z rozpoznaniem G35, G80, G82, G83, T90, T91 to: ok. 6-8 tys. obecna liczba chorych; ok. 3 tys. nowa liczba chorych; ok. 1,5-1,8 tys. chorych u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w opinii prof. Małgorzaty Łukowicz wynosi ok. 50% osób, natomiast w opinii prof. Agnieszki Słowik wynosi 40%. W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje BSC. W scenariuszu nowym przyjęto, że [redacted] pacjentów z oszacowanej populacji docelowej rozpocznie leczenie w ramach programu lekowego, natomiast w 2 roku refundacji będzie to [redacted] pacjentów z populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Dysport w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało ze [redacted]

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 7)

- „Dane NFZ oraz przeprowadzone na ich podstawie prognozy populacji pacjentów ze spastycznością poudarową leczonych BTX-A w Polsce w ramach PL B.57 charakteryzują się ograniczeniami związanymi z pandemią wirusa SARS-CoV-2 oraz sposobem raportowania danych. Pierwsze z wymienionych ograniczeń dotyczy zaburzenia trendu wzrostu populacji pacjentów ze spastycznością poudarową w wyniku pracy we wzmocnionym reżimie sanitarnym oraz konieczności przeorganizowania pracy podmiotów leczniczych [redacted]

Ponadto informacje prezentowane w Mapach Potrzeb Zdrowotnych oraz Statystykach NFZ obejmują okres od lat 2016/2017 do roku 2020, zaś analiza najnowszych dostępnych danych dla lat 2021-2022 raportowanych w sprawozdaniach z działalności NFZ jest utrudniona z uwagi na brak możliwości sumowania pacjentów stosujących poszczególne preparaty BTX-A oraz niepełne dane dla roku 2022. Niepewność przeprowadzonych prognoz testowano w ramach analizy wrażliwości (wariant A2).

- [redacted]

- Średnią roczną dawkę BTX-A oraz liczbę świadczeń związanych z podaniem i monitorowaniem leczenia określono na podstawie rzeczywistych danych dotyczących zużycia zasobów w PL B.57, w ramach którego odbywa się aktualnie leczenie pacjentów ze spastycznością poudarową. Biorąc jednak pod uwagę, że dawka BTX-A stosowana w leczeniu spastyczności jest dobierana indywidualnie oraz brak jest przesłanek, które wskazywałyby na zróżnicowanie dawkowania BTX-A ze względu na etiologię spastyczności, wydaje się, że zużycie zasobów w populacji pacjentów ze spastycznością poudarową może w dobrym stopniu przybliżyć zużycie w populacji docelowej niniejszej analizy.

- Analizie wpływu na budżet uwzględniono kategorie kosztowe określone zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie mają zastosowanie także w niniejszej analizie.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładającą zmienność najbardziej istotnych parametrów. W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

Tabela 43. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		1. rok	2. rok
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Roczna dawka BTX-A	Wariant C0	2 017 j.	
	Wariant C1	1 890 j.	
	Wariant C2	2 426 j.	
	Wariant C3	2 614 j.	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
Koszty doustnych leków przeciwpastycznych stosowanych w ramach BSC*	Wariant E0	Nieuwzględnione	
	Wariant E1	Uwzględnione, perspektywa NFZ	
	Wariant E2	Uwzględnione, perspektywa NFZ + pacjent	

Zródło: BIA Wnioskodawcy Aneks rozdz. A.1; [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wydatki inkrementalne w wariancie podstawowym - analiza wrażliwości (mln zł)

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]							
	[REDAKTOWANE]				[REDAKTOWANE]			
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Dysport, BTX-A) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Dysport, wnioskodawca oszacował łącznie na [redacted]. Wnioskodawca wskazał, że dane NFZ oraz przeprowadzone na ich podstawie prognozy populacji pacjentów ze spastycznością poudarową leczonych BTX-A w Polsce w ramach PL B.57 charakteryzują się ograniczeniami związanymi z pandemią wirusa SARS-CoV-2 oraz sposobem raportowania danych. [redacted]

[redacted]. W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje BSC. W scenariuszu nowym przyjęto, że [redacted] pacjentów z oszacowanej populacji docelowej rozpocznie leczenie w ramach programu lekowego, natomiast w 2 roku refundacji będzie to [redacted] pacjentów z populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Dysport w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało ze [redacted]

[redacted] rocznej dawki
BTX-A (1 890 j., 2 426 j., 2 614 j.)
[redacted] roczna dawka BTX-A w wariacie
maksymalnym wynosząca 2 614 j (scenariusz C3) - [redacted]

Ograniczenia analizy wskazane przez Agencję:

- Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Dysport, BTX-A) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, dziedzicznej paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia mózgu / rdzenia kręgowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie, które spowoduje uwolnienie środków publicznych.

Tabela 46.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
					[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 3

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie racjonalizacyjne

Tabela 47.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 4

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego zawarte w opinii dr hab. n. med. Iwony Sarzyńskiej-Długosz – Kierownik Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej II Kliniki Neurologii, Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie:

„Nazwa programu powinna brzmieć:

„LECZENIE SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYŃ Z UŻYCIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (ICD–10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)”

W wielu przypadkach spastyczność będzie dotyczyła np. obu kończyn dolnych.

Kryteria kwalifikacji do leczenia powinny brzmieć:

[Redacted content]

W oparciu o przytoczone piśmiennictwo nie ma podstaw, aby ograniczać leczenie spastyczności niezależnie od etiologii wyłącznie do preparatu Dysport.

W związku z możliwą koniecznością leczenia spastyczności 2 kończyn górnych lub 2 kończyn dolnych należy zmienić punkt 5 kryteriów włączenia

Ze względu na potencjalną potrzebę leczenia spastyczności obu kończyn górnych u osób po urazach rdzenia kręgowego przemieszczających się na wózku inwalidzkim celem umożliwienia samodzielności na wózku inwalidzkim nie powinna być wymagana zdolność do przyjęcia pozycji stojącej.

Schemat dawkowania powinien brzmieć:

[Redacted content]

Zmiany wynikają z ewentualnej konieczności zastosowania leczenia do obu kończyn górnych lub dolnych”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Dysport (toksyna botulinowa typu A) w spastyczności ogniskowej kończyn o etiologii nieudarowej 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/>
- 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>, <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.04.2023 przy zastosowaniu słowa kluczowego „dysport”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (HAS 2006, PBAC 2019, PBAC 2019A, PBAC 2020, w tym jedna warunkowo – CADTH 2017) i trzy rekomendacje negatywne (AWMSG 2017, SMC 2018 i SMC 2007). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to że lek zapewnia niewielką poprawę względem standardowej opieki (PBAC 2019, PBAC 2019a) oraz wykazuje podobną skuteczność do innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (PBAC 2019A, PBAC 2020, CADTH 2017). W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak korzyści ekonomicznej oraz niewielką korzyść kliniczną (SMC 2007) i brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (AWMSG 2017, SMC 2018). W jednej rekomendacji wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (CADTH 2017). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla leku Dysport (toksyna botulinowa typu A)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2006	Dorośli i dzieci powyżej 12 r.ż. - kurcz powiek - połowiczny skurcz twarzy - kurczowy kręcz szyi - <u>miejscowe leczenie objawowe spastyczności kończyn górnych i (lub) dolnych (nadpobudliwość mięśni).</u>	Rekomendacja pozytywna Charakter wniosku: wpisanie na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach w następujących rozszerzonych wskazaniach terapeutycznych: - leczenie objawowe spastyczności kończyn górnych i/lub dolnych (nadpobudliwość mięśniowa), - leczenie dynamicznej deformacji stopy końskiej u dzieci ze spastycznością spowodowaną mózgowym porażeniem dziecięcym. Komitet ds. Przejrzystości rekomenduje wpisanie na listę leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne służby publiczne w nowym wskazaniu i dawkowaniu w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W dokumencie populacją docelową są pacjenci ze spastycznością kończyn górnych i/lub dolnych o różnych przyczynach (np. udar, stwardnienie rozsiane, uraz głowy, uszkodzenie kręgosłupa lub choroba Parkinsona).
PBAC 2019	w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej ogniskowej spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w tym spastyczności po ostrym incydencie u pacjentów dorosłych	Rekomendacja pozytywna Ostry incydent zdefiniowano jako zdarzenie, które prowadzi do uszkodzeń górnego neuronu ruchowego powodujących spastyczność, mogą to być udar, urazowe uszkodzenie mózgu, uszkodzenie rdzenia kręgowego, infekcja lub niedotlenienie. PBAC zauważa, że Dysport zapewnia części chorym niewielką poprawę w zakresie skuteczności w porównaniu ze standardową opieką, oraz że po redukcji ceny efektywność kosztowa jest akceptowalna.
PBAC 2019A	w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej spastycznością kończyny dolnej po ostrym incydencie	Rekomendacja pozytywna Ostry incydent neurologiczny może być zdarzeniem klinicznym lub zewnętrznym, które prowadzi do uszkodzeń górnego neuronu ruchowego powodujących na przykład spastyczność, może to być udar, urazowe uszkodzenie mózgu, uszkodzenie rdzenia kręgowego, infekcja lub niedotlenienie. Rekomendacja wydawana w oparciu o analizę minimalizacji kosztów względem preparatu Botox®. Na podstawie przedstawionego porównania pośredniego PBAC uznał, że Dysport nie jest gorszy od Botox® pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, a u niektórych pacjentów zapewnił poprawę w skuteczności w stosunku do standardowej opieki.
PBAC 2020	Umiarkowana do ciężkiej spastyczność kończyn górnych u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku od 2 do	Rekomendacja pozytywna Wykazano, że w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej spastyczności kończyn górnych u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym Dysport jest równie skuteczny jak Botox® w poprawie napięcia mięśniowego i spastyczności przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	17 lat i dorosłych w wieku 18 lat i starszych	
CADTH 2017	objawowe leczenie ogniskowej spastyczności kończyn górnych u dorosłych	Rekomendacja pozytywna warunkowo CADTH rekomenduje refundację w objawowym leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych (ULS) u dorosłych na podobnych zasadach jak inne preparaty zawierające neurotoksynę botulinową A (BoNTA), pod warunkiem, że Dysport zapewni oszczędności podobne do innych BoNTA refundowanych w leczeniu ULS.
AWMSG 2017	Objawowe leczenie spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u osób dorosłych w obrębie stawu skokowego w wyniku udaru lub urazowego uszkodzenia mózgu	Rekomendacja negatywna Przez wzgląd na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny toksyna botulinowa typu A (Dysport) nie może zostać zatwierdzona do stosowania w ramach NHS Wales
SMC 2018	Objawowe leczenie spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u osób dorosłych w obrębie stawu skokowego w wyniku udaru lub urazowego uszkodzenia mózgu	Rekomendacja negatywna Toksyna botulinowa typu A (Dysport) nie jest zalecana do stosowania w ramach NHS Scotland. Powodem negatywnej decyzji jest brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny
SMC 2007	Spastyczność ogniskowa	Rekomendacja negatywna Toksyna botulinowa typu A (Dysport) nie jest zalecana do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu spastyczności ogniskowej, w tym objawów związanych ze spastycznością kończyn górnych, w połączeniu z fizjoterapią. Dysport powoduje miejscowe zmniejszenie napięcia mięśniowego u pacjentów ze spastycznością kończyn górnych po udarze i może poprawić niepełnosprawność pacjenta po 16 tygodniach. Nadal jest skuteczny w powtórnych podaniach bez widocznych nowych zdarzeń niepożądanych. Jednak liczba pacjentów w badaniach klinicznych była niewielka, a korzyści niewielkie. Nie wykazano korzyści ekonomicznych.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 31.01.2023, znak PLR.4500.2284.2022.17.JWI i PLR.4500.2285.2022.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 31.01.2023), 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909991072094
- Dysport, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 jednostek kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, GTIN: 05909990729227

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

W dniu 15.03.2023 r., pismem znak OT.034.2.3.2023.1.JC, Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na liczbę skierowanych do Agencji zleceń. Dnia 03.04.2023 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 17.02.2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.03.2023 r., znak OT.423.1.3.2023.2.BLu Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.03.2023 r. pismem z dnia 28.03.2023 r.

Problem zdrowotny

Do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej Dysport zgodnie ze złożonym wnioskiem kwalifikuje się pacjentów ze spastycznością kończyny górnej i/lub dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS \geq 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej.

Rokowanie w przypadku spastyczności może się znacznie różnić w zależności od pacjenta, przyczyny spastyczności, ciężkości i towarzyszących zaburzeń. Powikłania spastyczności mogą być różne, w ciężkim stanie spastyczność może zakłócać codzienne funkcjonowanie pacjenta, może być przyczyną skrajnego dyskomfortu lub ból u pacjenta oraz zakłócać utrzymanie higieny, a także możliwości opiekuna do zapewnienia opieki. To z kolei może zwiększać ryzyko powstania odleżyn, które mogą prowadzić do infekcji i posocznicy. Spastyczność może również prowadzić do złamań kości, podwichnięć i urazów.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem jest najlepsza terapia standardowa (BSC) – rozumiana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych. Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce (rehabilitacja, tizanidyna), ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni również wskazali na wymienione technologie opcjonalne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł wnioskodawca zidentyfikował 12 badań (12 publikacji), spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym:

- 5 podwójnie zaślepionych, badań randomizowanych (Gracies 2015, Gracies 2017, Hyman 2000, Gusev 2008, Jacobson 2021),
- 2 prospektywne, jednoramienne badania nierandomizowane (Finsterer 1997, De Niet 2015) oraz
- 5 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Hecht 2008, Pauri 2000, Sconfienza 2008, Servelhere 2018, Watanabe 1998).

Większość badań przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, a badania cechowały się ograniczoną wiarygodnością i stosunkowo niską liczebnością prób. Największa liczba badań została przeprowadzona wśród chorujących na stwardnienie rozsiane: Gusev 2008, Hyman 2000, Finsterer 1997, Pauri 2000, Sconfienza 2008

i Watanabe 1998, natomiast najmniejsza u dorosłych z porażeniem mózgowym: Jacobson 2021. Wyniki dla pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu przedstawiono w badaniach: Gracies 2015, Gracies 2017 i Watanabe 1998, natomiast dla pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną w badaniach: De Niet 2015, Hecht 2008 i Servelhere 2018. Osoby po urazie rdzenia kręgowego były uczestnikami badań Sconfienza 2008 i Watanabe 1998.

Wyniki badań randomizowanych

Wyniki badań randomizowanych wskazywały na istotną statystycznie przewagę stosowania BTX-A nad PLC w terapii dodanej do BSC w zakresie:

- zmniejszenia spastyczności kończyny górnej w skali MAS po 4 tyg. w przypadku stosowania BTX-A 500 U (MD = -0,6 [-1,2; -0,05]) oraz dla meta-analizy dawek 500–100 U (MD = -0,70 [-1,20; -0,20]),
- zwiększania maksymalnej odległości między kolanami w przypadku stosowania BTX-A 1500 U (39,2 vs 32,1 cm, p = 0,02),
- zwiększania odsetka pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 1 pkt w przypadku stosowania BTX-A 1000–1500 U:
 - nogi prawej po 8 tyg. (RR = 2,16 [1,16; 4,05], NNT 8 tyg. = 3 [2; 9], p = 0,008),
 - nogi prawej po 12 tyg. (RR = 1,92 [1,07; 3,44], NNT 12 tyg. = 4 [2; 14], p = 0,013),
 - nogi lewej po 4 tyg. (46% vs 29%, p = 0,027),
 - nogi lewej po 8 i 12 tyg. (RR = 1,85 [1,04; 3,29], NNT 8 i 12 tyg. = 4 [2; 19], p = 0,008)
- wydłużenia czasu do kolejnego podania interwencji:
 - w przypadku BTX-A 500 U (99 vs 56 dni, p = 0,042),
 - w przypadku BTX-A 1000 U (111 dni vs 56 dni, p = 0,017),
 - w przypadku BTX-A 1500 U (119 dni vs 56 dni, p = 0,015).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Wyniki badań nierandomizowanych

W badaniach nierandomizowanych obserwowano znaczący odsetek pacjentów ze zmniejszeniem spastyczności w skali MAS o ≥ 1 pkt (60%), zmniejszeniem skurczów mięśni (60%) oraz poprawą czynności mięśni w badaniu elektromiograficznym (100%) w wyniku terapii BTX-A. Stosunkowo wysoki był również odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie bólu (100%), poprawę codziennego funkcjonowania (80%), poprawę zakresu biernych ruchów (75%), kliniczne zwiększenie komfortowej szybkości chodu (67%). Wysoką satysfakcją z zastosowanego leczenia i chęć jej kontynuacji deklarowało 60% pacjentów.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, u pacjentów otrzymujących BTX-A, dochodziło do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia spastyczności w obrębie mięśni: brzuchatego łydki oraz płaszczkowatego po 4 (p < 0,001) i 18 tyg. (p < 0,01), co związane było również z przejściowym spadkiem siły mięśniowej po 4 tyg. (p = 0,046). Ponadto u pacjentów zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie komfortowej szybkości chodu po 4 (p = 0,006) i po 18 tyg. (p = 0,002) od podania BTX-A.

Wyniki badań obserwacyjnych

W badaniach obserwacyjnych u większości poddanych leczeniu BTX-A chorych odnotowano zmniejszenie spastyczności o ≥ 1 pkt w skali MAS, poprawę w skali VAS, dobrą odpowiedź na leczenie, a także poprawę biernego zakresu ruchu, postawy ciała, jakości snu i życia oraz zmniejszenia bólu.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, w badaniach obserwacyjnych po zastosowaniu BTX-A odnotowywano zmniejszenie średniej spastyczności w skalach MAS (HSP: MD = -1,00 [-1,78; -0,22], MS: MD = -1,10 [1,77; -0,43]⁶) i VAS (MD = -4,00 [-4,94; -3,06]) oraz zmęczenia fizycznego wg kwestionariusza MFIS (MD = 6,20 [-11,37; -1,03], p = 0,011).

Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona meta-analiza na podstawie badań Hyman 2000, Gusev 2008 i Jacobson 2021 dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC wykazała brak istotnych różnic w odniesieniu do ryzyka występowania AE ogółem i SAE ogółem. Łącznie w grupie otrzymującej BTX-A odnotowano 3 ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 2 nie były związane z leczeniem (hospitalizacja z powodu zakażenia układu moczowego i biegunki oraz hospitalizacja z powodu zakażenia układu moczowego, klatki piersiowej i hipotermii), natomiast SAE u 1 pacjenta

⁶ Wynik dla pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną (HSP, *hereditary spastic paraplegia*) i stwardnieniem rozsianym (MS, *multiple sclerosis*).

potencjalnie mogło być związane z leczeniem w opinii badacza (łagodna astenia z umiarkowaną dysfagią i dyzartrią).

W badaniach Hyman 2000 i Jacobson 2021 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakiegokolwiek szczegółowego AE dla porównania BTX-A 500-1500 U względem PLC. Z kolei w badaniu Gusev 2008 terapia BTX-A w porównaniu z PLC istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia astenii. W tym badaniu, u pacjentów stosujących BTX-A, częściej niż w grupie PLC odnotowywano również ból, hipertonię oraz suchość w ustach, przy czym w publikacji nie podano wyników liczbowych. Podkreślono natomiast, że większość odnotowywanych w badaniu AE miała charakter łagodny i umiarkowany i ulegały one poprawie w ciągu kilku dni.

W badaniach obserwacyjnych AE ogółem wystąpiły łącznie u 2 na 33 pacjentów (6%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Dysport (toksyna botulinowa typu A), w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, u pacjentów dorosłych w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn o etiologii innej niż udar, tj. wskutek:

- stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35);
- porażenia mózgowego (ICD-10: G80)
- dziedzicznej paraplegii spastycznej (ICD-10 G82, G83)
- urazowego uszkodzenia mózgu/ rdzenia kręgowego (ICD-10: T90, T91)

spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej lub dolnej z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91).

Dla celów analizy przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Ze względu na odnalezienie badań RCT wskazujących na istotną korzyść kliniczną BTX-A względem BSC w populacji pacjentów z uszkodzeniem mózgu oraz ze stwardnieniem rozsianym dla wymienionych subpopulacji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W przypadku pozostałych grup pacjentów w opinii Analityków **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W ramach analizy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ oraz, w ramach analizy wrażliwości, wyniki uwzględniające perspektywę wspólną (NFZ+pacjent).

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla BTX-A względem najlepszej terapii standardowej wynosi , co jest wartością niż obowiązujący próg opłacalności.

W populacji, dla których odnaleziono dowody o przewadze technologii nad komparatorem, oszacowana przez wnioskodawcę progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności, jest zróżnicowana względem wielkości opakowania, tj:

- opak. 300 j. zł;
- opak. 500 j. zł.

Na przedstawione w analizie wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia dotyczące skuteczności klinicznej rozumianej jako odpowiedź na leczenie w skali MAS, zmiana horyzontu analizy, przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia (należy wskazać, różnica wynosząca $\leq 0,13$ pkt wpływała na zmianę wniosku w analizie podstawowej, natomiast różnica bazowa wynosiła 0,15 pkt),

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Dysport, BTX-A) w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii

spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych NFZ oraz danych literaturowych. Liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Dysport, wnioskodawca oszacował łącznie na [REDACTED]. Wnioskodawca wskazał, że dane NFZ oraz przeprowadzone na ich podstawie prognozy populacji pacjentów ze spastycznością poudarową leczonych BTX-A w Polsce w ramach PL B.57 charakteryzują się ograniczeniami związanymi z pandemią wirusa SARS-CoV-2 oraz sposobem raportowania danych. [REDACTED]

[REDACTED]. W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje BSC. W scenariuszu nowym przyjęto, że [REDACTED] pacjentów z oszacowanej populacji docelowej rozpocznie leczenie w ramach programu lekowego, natomiast w 2 roku refundacji będzie to [REDACTED] pacjentów z populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Dysport w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało ze [REDACTED]

[REDACTED] BTX-A (1 890 j., 2 426 j., 2 614 j.)

[REDACTED] rocznej dawki

[REDACTED] roczna dawka BTX-A w wariancie maksymalnym wynosząca 2 614 j (scenariusz C3) -

Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego umieszczono w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej


W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (HAS 2006, PBAC 2019, PBAC 2019A, PBAC 2020, w tym jedna warunkowo – CADTH 2017) i trzy rekomendacje negatywne (AWMSG 2017, SMC 2018 i SMC 2007). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to że lek zapewnia niewielką poprawę względem standardowej opieki (PBAC 2019, PBAC 2019a) oraz wykazuje podobną skuteczność do innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (PBAC 2019A, PBAC 2020, CADTH 2017). W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak korzyści ekonomicznej oraz niewielką korzyść kliniczną (SMC 2007) i brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (AWMSG 2017, SMC 2018).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza ekonomiczna		
1) Zastosowano niewłaściwie dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów (§ 5 ust. 7 Rozporządzenia) Uzasadnienie: W przypadku, gdy horyzont analizy przekracza rok dyskontowanie zaimplementowano w niewłaściwy sposób. W załączonym modelu efekty zdrowotne oraz ekonomiczne dyskontowane są od roku drugiego, natomiast dyskontowanie powinno zachodzić również w pierwszym roku – szacowaną jest wartość aktualna na podstawie przepływów zachodzących w przyszłości, które następują w okresach co kilka-kilkanaście tygodni, których wartość bieżąca z czasem spada.	NIE	Wnioskodawca przyjął stanowisko, iż dyskontowanie zostało przeprowadzone prawidłowo. Rozporządzenie nie wskazuje na podział na część dyskontowaną i nie, natomiast brak dyskonta dla horyzontu nieprzekraczającego rok ma charakter upraszczający analizę (stabilność oczekiwań społecznych)
2) Pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia) Uzasadnienie: W ramach przeprowadzonej analizy nie różnicowano chorych ze spastycznością górnej i dolnej kończyny. Zgodnie z cytowaną w AE publikacją Danchenko 2022 przedstawiono różne użyteczności stanów zdrowia, w zależności od lokalizacji ogniska choroby. Proszę o przedstawienie dodatkowych założeń lub aktualizację analiz we wskazanym zakresie	NIE	Wnioskodawca wskazał, iż brak uwzględnienia podziału na lokalizację ognisk związany jest z koniecznością uproszczenia modelu z równoczesnym ograniczeniem niepewności otrzymywanych wyników
Analiza wpływu na budżet		
1) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia) Uzasadnienie: Oszacowania rocznej liczby pacjentów przeprowadzono na podstawie analizy wpływu na budżet do zlecenia nr 53/2021 (Botox we wskazaniu migrena przewlekła) i uwzględniono populację dzieci ze spastycznością w mózgowym porażeniu dziecięcym, populację dorosłych chorych z idiopatycznym kręczem karku, populację dorosłych z kurczem powiek, populację dorosłych z połowicznym kurczem twarzy. Populację pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn określono na podstawie danych raportowanych w publikacji Forsmark 2020 (BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.2.5). Oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z ChPL produktu Dysport, a analiza nie zawiera m.in. oszacowań liczebności populacji: a) w leczeniu nadmiernej potliwości pach oraz b) w leczeniu nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogeną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane.	a) NIE b) TAK	Uzasadnienie Wnioskodawcy: (...) „Oszacowanie populacji pacjentów z zaburzeniami skóry i jej przydatków (takich jak nadmierna potliwość pach oraz poprawa wyglądu zmarszczek) jest obarczone znaczną niepewnością ze względu na brak ścisłych kryteriów kwalifikacji do terapii, jak ma to miejsce w przypadku pozostałych wskazań. Sprzedaż produktów stosowanych w tych wskazaniach nie podlega tak ścisłym regulacjom oraz monitorowaniu, jak ma to miejsce w przypadku sprzedaży produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach medycznych. Wskazania te nie stanowią spektrum zainteresowania płatnika publicznego. <u>W związku z powyższym w analizie pominięto oszacowania dotyczące nadmiernej potliwości pach. (...)”</u>
2) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Uzasadnienie: BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego	NIE	Uzasadnienie Wnioskodawcy: „(...)”  Dodatkową trudnością w określeniu danych

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1, 2, 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>W oszacowaniach liczebności populacji docelowej wnioskodawca zrezygnował z podejścia epidemiologicznego: „Biorąc pod uwagę mnogość etiologii spastyczności uwzględnionych w proponowanym programie lekowym, podczas obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej zrezygnowano z podejścia epidemiologicznego, które wymagałoby określenia wskaźników chorobowości i zapadalności, częstości występowania spastyczności w przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych oraz odsetka pacjentów spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do PrL dotyczące stopnia nasilenia spastyczności (umiarkowanego lub wysokiego), a także oszacowania rozpowszechnienia wnioskowanej technologii w populacji docelowej” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.4).</p>		<p>epidemiologicznych jest sama definicja wnioskowanego wskazania. Wnioskowany program lekowy obejmuje mnogość kodów ICD-10 (ICD-10 I61, I63, I69 i G35; G80; G81; G82; G83; T90), co utrudnia precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej. Wybrany sposób oszacowania liczebności populacji docelowej pozwala na precyzyjne określenie liczby pacjentów, u których analizowany produkt będzie stosowany, w związku z tym <u>odstępiono od oszacowania bazującego ściśle na oszacowaniach epidemiologicznych.</u> Wyznaczona w analizie liczebność populacji docelowej została poddana szerokim analizom wrażliwości, które w wystarczający sposób identyfikują niepewność oszacowania w tym zakresie.”</p>
<p>3) BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Uzasadnienie: BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Ponadto oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana nie obejmują pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zatem BIA nie zawiera oszacowań wydatków oraz prognoz na podstawie oszacowań populacji o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Uzasadnienie Wnioskodawcy: Wyjaśnienia dotyczące danych epidemiologicznych zostały przedstawione w poprzednim punkcie. Wyjaśnienia dotyczące oszacowania liczebności dodatkowych populacji pacjentów przedstawiono w punkcie 1.</p>
<p>4) Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p>Uzasadnienie: BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości w rozdz. 1.4 „Założenia analizy”, na podstawie których dokonano oszacowań.</p>	NIE	<p>Uzasadnienie Wnioskodawcy: „Dokładne zestawienie tabelaryczne wartości parametrów uwzględnionych w analizie BIA przedstawiono w rozdziale 2 i rozdziale A.2 dokumentu do analizy. W rozdziale 1.4 analizy przedstawiono tabelę zbiorczą pozwalającą na wskazanie głównych parametrów analizy wraz ze źródłami danych pozwalających na oszacowanie ich wartości. Rozporządzenie nie precyzuje liczby tabel, w których należy przedstawić wartości parametrów wejściowych analizy wpływu na budżet.”</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

De Niet 2015	Niet M, Bot S, Warrenburg B, Weerdesteyn V, Geurts A. (2015) Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: A study in patients with hereditary spastic paraplegia. <i>J Rehabil Med</i> 47(2):147–153.
Finsterer 1997	Finsterer J, Fuchs I, Mamoli B. (1997) Automatic EMG-guided botulinum toxin treatment of spasticity. <i>Clinical Neuropharmacology</i> 20(3):195–203.
Gracies 2015	Gracies J-M, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Va kovic P, Walker H, Marciniak C, Deltombe T, Skoromets A, Khatkova S, Edgley S, Gul F, Catus F, De Fer BB, i in. (2015) Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet Neurol</i> 14(10):992–1001.
Gracies 2017	Gracies J-M, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, Khatkova S, Benetin J, Vecchio M, McAllister P, Ilkowski J, Ochudlo S, Catus F, Grandoulier AS, Vilain C, i in. (2017) Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. <i>Neurology</i> 89(22):2245–2253.
Gusev 2008	Gusev YI, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Shmidt T, Bojakowski J, Fryze W, Vollmer-Haase J, Haas J, Nowicki J, Hagenah J, Kölmel HW, Neumann C, Timirbaeva SL. (2008) Efficacy and safety of botulinum type A toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. <i>Journal of Musculoskeletal Pain</i> 16(3):175–188.
Hecht 2008	Hecht MJ, Stolze H, Auf Dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, Wissel J, German Spasticity Education Group. (2008) Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia- Report of 19 cases: Botulinum toxin a in HSP. <i>Mov. Disord.</i> 23(2):228–233.
Hyman 2000	Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. (2000) Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.</i> 68(6):707–712.
Jacobson 2021	Jacobson D, Löwing K, Kullander K, Rydh B-M, Tedroff K. (2021) A First Clinical Trial on Botulinum Toxin-A for Chronic Muscle-Related Pain in Cerebral Palsy. <i>Front. Neurol.</i> 12:696218.
Pauri 2000	Pauri F, Boffa L, Cassetta E, Pasqualetti P, Rossini PM. (2000) Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 181(1–2):89–97.
Sconfienza 2008	Sconfienza LM, Perrone N, Lacelli F, Lentino C, Serafini G. (2008) Ultrasound-guided injection of botulinum toxin A in the treatment of iliopsoas spasticity. <i>Journal of Ultrasound</i> 11(3):113–117.
Servelhere 2018	Servelhere KR, Faber I, Martinez A, Nickel R, Moro A, Germiniani FMB, Moscovich M, Blume TR, Munhoz RP, Teive HAG, França Jr MC. (2018) Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations. <i>Arq. Neuro-Psiquiatr.</i> 76(3):183–188.
Watanabe 1998	Watanabe Y, Bakheit AM, McLellan DL. (1998) A study of the effectiveness of botulinum toxin type A (Dysport) in the management of muscle spasticity. <i>Disabil Rehabil</i> 20(2):62–65.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2017	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/clostridium-botulinum-type-a-toxin-haemagglutinin-complex-dysport/ (dostęp: 06.04.2023)
CADTH 2017	https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0517_complete_Dysport_Therapeutic_ULS_Oct_26-17_e.pdf (dostęp: 06.04.2023)
HAS 2006	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/dysport_500u_-_eit_-_avis_2_ct-2918.pdf (dostęp: 06.04.2023)
PBAC 2019	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/clostridium-botulinum-toxin-a-psd-march-2019.pdf (dostęp: 06.04.2023)
PBAC 2019A	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/clostridium-botulinum-toxin-psd-july-2019.pdf (dostęp: 06.04.2023)
PBAC 2020	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/clostridium-botulinum-psd-july-2020.pdf (dostęp: 06.04.2023)
SMC 2007	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1490/clostridium_botulinum_type_a_toxin_500_unit_injection_dysport_353-07_.pdf (dostęp: 06.04.2023)
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3135/clostridium-botulinum-toxin-type-a-dysport-non-sub-final-feb-2018-for-website.pdf (dostęp: 06.04.2023)
ACS ACRM 2022	Schroeder GD, Vaccaro AR, Welch WC, et al. Trauma Quality Programs - American College of Surgeons, American Congress Of Rehabilitation Medicine. Best practices guidelines. Spine injury. March 2022. https://www.facs.org/media/k45gikqv/spine_injury_guidelines.pdf (ostatni dostęp: 12.04.2024)
EEC 2022	Biering-Sørensen B, et al. European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A. <i>J Rehabil Med</i> 2021; 53:jrm00236
IAB 2021	Dressler D, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. <i>J Neural Transm</i> 2021; 128(3):321–35.

IGE 2018 Sławek J, et al. Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2018; 14(2):47–59.

IGE 2023 Sławek J, et al. Toksyna botulinowa w spastyczności o różnej etiologii — rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Pol Przegl Neurol* 2023; 19(1): 1-23.

IWG 2022 Williams G, et al. A synthesis and appraisal of clinical practice guidelines, consensus statements and Cochrane systematic reviews for the management of focal spasticity in adults and children. *Disability and Rehabilitation* 2022; 44(4):509–19.

PTN 2019 Zakrzewska-Pniewska B, et al. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2019; 15(4): 191–217

RCP 2018 Ashford S, et al. Roya; College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines 2018. 2nd edition. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin> (dostęp: 12.04.2023)

Pozostałe publikacje

AWA Xeomin 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)” Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.37.2019 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/155/AWA/155_OT.4331.37.2019_Xeomin_\[toxinum_botulinicum_typum_A\]_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/155/AWA/155_OT.4331.37.2019_Xeomin_[toxinum_botulinicum_typum_A]_BIP.pdf)

Bezzina 2022 Bezzina C, Degtiar V, Danchenko N, Calvi-Gries F, Davis B, Engmann E, Guyon E, Lecanuet S, Whalen J. Clinical and Economic Outcomes of Adult Limb Spasticity Treatment with Botulinum Toxin Type A Products: A Single-Center, Non-Interventional Study. *Toxicon*. 2022; 214:S8.

Bezzina 2022 Bezzina C, Degtiar V, Danchenko N, Calvi-Gries F, Davis B, Engmann E, Guyon E, Lecanuet S, Whalen J. Clinical and Economic Outcomes of Adult Limb Spasticity Treatment with Botulinum Toxin Type A Products: A Single-Center, Non-Interventional Study. *Toxicon*. 2022; 214:S8.

ChPL Dysport Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport (01.06.2022) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20155/characteristic>

Cruz-Montecinos 2020 Cruz-Montecinos C, Núñez-Cortés R, Bruna-Melo T, Tapia C, Becerra P, Pavez N, et al. Dry needling technique decreases spasticity and improves general functioning in incomplete spinal cord injury: A case report. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2020;43(3):414–8.

Cruz-Montecinos 2020 Cruz-Montecinos C, Núñez-Cortés R, Bruna-Melo T, Tapia C, Becerra P, Pavez N, et al. Dry needling technique decreases spasticity and improves general functioning in incomplete spinal cord injury: A case report. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2020;43(3):414–8.

Danchenko 2022 Danchenko N, Johnston KM, Whalen J. The cost-effectiveness of Abobotulinumtoxina (Dysport) and Onabotulinumtoxina (botox) for managing spasticity of the upper and lower limbs, and cervical dystonia. *Journal of Medical Economics*. 2022;25(1):919–29.

Fernández-de-las-Peñas 2021 Fernández-de-las-Peñas C, Pérez-Bellmunt A, Llurda-Almuzara L, Plaza-Manzano G, De-la-Llave-Rincón AI, Navarro-Santana MJ. Is dry needling effective for the management of Spasticity, pain, and motor function in post-stroke patients? A systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*. 2021;22(1):131–41.

Gaid 2022 Gaid M, Brown C, Bains M, Calvi-Gries F, Degtiar V, Orridge S. Final Analysis of a Real-World, Retrospective Study in the United Kingdom Evaluating Treatment Outcomes of Abobotulinumtoxina in Adult Focal Spasticity. *Toxicon*. 2022;214:S19–S20.

Gratie 2022 Gratie D, Mercer DW, Lee JH, Gillard P. Real-World Botulinum Toxin Type A Treatment Patterns in Patients With Spasticity. *Toxicon*. 2022;214:S23

Harris 2006 Harris JE, Eng JJ. Individuals with the dominant hand affected following stroke demonstrate less impairment than those with the nondominant hand affected. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2006;20(3):380–9.

Kaňovský 2009 Kaňovský P, Sławek J, Denes Z, Platz T, Sassini I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clinical Neuropharmacology*. 2009;32(5):259–65.

Makino 2019 Makino K, Tilden D, Guarnieri C, Mudge M, Baguley IJ. Cost effectiveness of long-term incobotulinumtoxina treatment in the management of post-stroke spasticity of the upper limb from the Australian Payer Perspective. *Pharmacoeconomics - Open*. 2018;3(1):93–102.

Mapy Zdrowotnych Programy lekowe - Potrzeb <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/> (dostęp: 04.04.2023 r.)

Mejía-Pulido 2022 Mejía-Pulido M, Apiquian-Guitart R, Rueda W. Quality of Life in Patients With Spasticity Treated With Botulinum Toxin. *Toxicon*. 2022;214:S42.

MOVE-1 Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P. Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: Mobility Improvement Study (Move I). *The European Journal of Health Economics*. 2014;15(9):953–66.

Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;129(3):154–62.

Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: Retrospective data from Europe. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013;13(sup1):3–7.

-
- Rivelis et al. 2022 Spacticity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507869/> (dostęp: 06.04.2023)
- Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp: 04.04.2023 r.)
- Svensson 2013 Svensson J, Borg S, Nilsson P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;129(1):13–20.
- Way 2022 Way N, Dabrowski E, Paulin M, Taylor M, Madden J, Mann A, Bouchard J. Switching Adult Patients With Spasticity from OnabotulinumtoxinA to AbobotulinumtoxinA: A Real-World Data Analysis Across Three US-Based Treatment Centers. *Toxicon*. 2022;214:S71.
- Zhu 2019 Zhu Y, Yang Y, Li J. Does acupuncture help patients with spasticity? A narrative review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019;62(4):297–301.