



Rekomendacja nr 118/2013

z dnia 9 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., w ramach programu lekowego - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., EAN 5909990729227 w ramach programu lekowego - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Dysport ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego, włączenie go do istniejącej grupy limitowej i wydawanie pacjentom bezpłatnie.

Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność kliniczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i wykonywanie codziennych czynności - skala SIS. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie Dysportu powoduje znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg.

W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Prezes Agencji przychylił się do opinii Rady odnośnie kształtu programu lekowego, który należy uzupełnić o:



- warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną,
- dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., kod EAN: 5909990729227, we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I63; I61; I69).

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANO], z deklarowanym poziomem odpłatności: [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Problem zdrowotny

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Badania przeprowadzone na populacjach zagranicznych wskazują, że spastyczność rozwija się u 18–43% pacjentów po udarze.

Udar mózgu to nagłe ogniskowe lub uogólnione zaburzenia czynności mózgu, utrzymujące się >24 godzin (o ile wcześniej nie spowodują zgonu albo nie wycofają się po leczeniu trombolitycznym), bez innej przyczyny niż naczyniowa.

Współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą: 177,3/100 000 wśród mężczyzn i 125/100 000 wśród kobiet. Wskaźniki umieralności w wyniku udaru mózgu w Polsce wynoszą: 106,4/100 000 u mężczyzn i 78,7/100 000 u kobiet. Nie odnaleziono badań, w których oceniana byłaby częstość występowania spastyczności kończyny górnej czy też spastyczności ogółem w populacji pacjentów po udarze mózgu w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie

acetylocholino, przez przerwanie mechanizmu jej uwolnienia, 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.

Wnioskowane wskazanie to spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania: dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym; kurczowy kręcz szyi u dorosłych; kurcz powiek u dorosłych; połowiczny kurcz twarzy u dorosłych; nadmierna potliwość pach.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywne technologie medyczne stosowane w Polsce to *Clonazepamum* oraz *Tizanidinum*. Leki wymienione przez ekspertów klinicznych nie są objęte refundacją.

[REDAKOWANE]

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport (toksyna botulinowa typu A), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu, względem najlepszej terapii standardowej (BSC, ang. *Best Supportive Care*) oraz aktywnych komparatorów ([REDAKOWANE] alkohol etylowy, fenol).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [REDAKOWANE] dla porównań: Dysport vs BSC oraz [REDAKOWANE] vs BSC.

Analiza kliniczna, przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że preparat Dysport dodany do BSC, przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych. Stosowanie preparatu Dysport prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- wzrostem prawdopodobieństwa dowolnej redukcji MAS w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 1,25 [1,01; 1,56]);
- wzrostem prawdopodobieństwa znacznej redukcji MAS w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 3,51 [1,21; 10,20]);
- redukcją średniego napięcia mięśniowego wg skali MAS:
 - w palcach – po 4 tyg. od iniekcji ($p < 0,001$) i łokciu – po zastosowaniu dawki 1000 U ($p < 0,002$),
 - w palcach (MD = -7,13 [-12,51; -1,75]) oraz nadgarstku (MD = -11,32 [-16,14; -6,51]) – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U,
 - w łokciu – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500 U (MD = -13,00 [-21,19; -4,81]);

- wzrostem zakresu ruchu:
 - aktywnego w palcach – po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 1000 U (RR = 1,72 [1,08; 2,72]),
 - biernego w nadgarstku po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U (MD_{500–1000U} = 9,09 [0,06; 18,13]).

Istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport nad BSC obserwowano także w zakresie redukcji bólu, poprawy funkcjonalności ogólnej oraz zadaniowej. Znamiennej statystycznie poprawie uległa także jakość życia w wybranych domenach, uwzględniających: komunikację, codzienne czynności, ból oraz dyskomfort czy funkcjonowanie ogólne.

Skuteczność praktyczna

Ocenę efektywności rzeczywistej preparatu Dysport przeprowadzono na podstawie nierandomizowanej, prospektywnej próby klinicznej, uwzględniającej 51 pacjentów. Analiza danych wykazała, że we wszystkich 3 cyklach terapii (1 cykl odpowiada 1 podaniu preparatu) znamiennej statystycznie redukcji ulegało napięcie mięśniowe, ogólny stopień niepełnosprawności (skala PDS), ogólny stopień niepełnosprawności stanowiącej obciążenie dla opiekuna (skala CBS), a także dolegliwości bólowe. Korzyści terapeutyczne z zastosowania preparatu Dysport obserwowano także w odniesieniu do wzrostu zakresu ruchu aktywnego i biernego, mierzonego w obrębie kończyny górnej. Jednocześnie wyniki odnalezionego badania potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa preparatu Dysport, opisywany w badaniach eksperymentalnych.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie [redacted] w porównaniu z BSC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania.

[redacted]. Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie alertów i ostrzeżeń wydanych przez wybrane agencje zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wskazała na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej poza miejsce podania, co może skutkować wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: osłabienie mięśni, problemy z przełykaniem (dysfagia), zachłyśnięcie lub niewydolność oddechowa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił następujące propozycje odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS):

1. [redacted]

2.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. We wnioskowanym wskazaniu brak jest komparatorów refundowanych ze środków publicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków NFZ związanych z finansowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport) w terapii spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów po udarze mózgu w warunkach polskich.

Analizę przeprowadzona została z perspektywy NFZ,



[REDACTED]

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) szacowana jest na [REDACTED]

Koszty obejmują [REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował [Redacted], których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków wynikającemu z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, dotyczącej finansowania w Polsce ze środków publicznych preparatu Dysport (toksyna botulinowa typu A) u dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (3 pozytywne i jedna częściowo pozytywna), które wskazują na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie potwierdziło skuteczność leku Dysport w leczeniu ogniskowej oraz segmentowej spastyczności kończyny górnej oraz spastyczności kończyn dolnych. Dla lepszego efektu, obok terapii farmakologicznej, zaleca się aktywny trening oraz stymulację elektryczną.

Isle of Man Government uważa za niski priorytet wskazanie do stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków. Zwrócono uwagę na poważne działania niepożądane związane z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej. Ostatecznie stwierdzono, że w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach, stosunek korzyści do ryzyka jest do zaakceptowania.

Toksyna botulinowa została zatwierdzona w Niemczech do leczenia dorosłych pacjentów z objawami spastyczności ramienia po udarze mózgu, wraz z rekomendacją rehabilitacji neurologicznej.

Prescrire rekomenduje stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu objawowym ogniskowej spastyczności zarówno kończyn górnych jak i dolnych u osób dorosłych niezależnie od przyczyny.

Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie one są rekomendacjami pozytywnymi.

Stosowanie toksyny botulinowej typu A zostało rozszerzone przez PBAC do leczenia umiarkowanej do ciężkiej spastyczności kończyny górnej u osób dorosłych po udarze, jako druga linia leczenia w przypadku, gdy nie powiodło się standardowe leczenie lub jako dodatek do terapii fizycznej. SMC rekomenduje stosowanie w ogniskowej spastyczności kończyn górnych związanych z udarem. HAS – w leczeniu lokalnym, objawowym górnej i/lub dolnej spastyczności kończyn. PBS rekomenduje stosowanie leku w leczeniu ciężkiej spastyczności kończyny górnej u dorosłych po udarze.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.07.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-201/BRB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., EAN 5909990729227 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), kod EAN: 5909990729227, we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), kod EAN: 5909990729227, we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)
2. Analiza weryfikacyjna [redacted]. Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.