



Rekomendacja nr 152/2014

z dnia 23 czerwca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeomin
100 jednostek LD50 proszek do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile,
stosowanego w ramach programu lekowego "Leczenie
spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny
botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69"**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin 100 jednostek LD50 proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, EAN 5909990643950, stosowanego w ramach programu lekowego "Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej do białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950, we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Program powinien być realizowany pod kontrolą lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej, w trakcie rehabilitacji.

Międzynarodowe wytyczne kliniczne obejmujące wnioskowane wskazanie dopuszczają toksynę botulinową typu A, jako opcję terapeutyczną, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, u których poprawia ona funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania poprzez zmniejszenie napięcia mięśniowego i poprawę czynnej i biernej ruchomości kończyny górnej.

Prezes Agencji uważa za wskazane rozważenie utworzenia w przyszłości wspólnej grupy limitowej dla wszystkich toksyn botulinowych, we wszystkich wskazaniach.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej do białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69)” wnioskuje o kategorię dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z deklarowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie,

Proponowana cena zbytu netto wynosi

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy dotyczą populacji dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści, co jest niegodne z zapisami uzgodnionej wersji proponowanego programu lekowego, gdzie w kryteriach kwalifikacji nie zawarto takiego ograniczenia. Populacja ujęta w analizach wnioskodawcy jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin.

Problem zdrowotny

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

Udar mózgu – 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Neurotoksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholino. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i płytek ruchowych.

Pełna odbudowa płytki nerwowo-mięśniowej/przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Wskazanie określone we wniosku refundacyjnym - spastyczność kończyny górnej.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania to: objawowe leczenie kurczu powiek, leczenie dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi).

Oceniany produkt leczniczy Xeomin jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach określonych programem lekowym „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)”.

Nazwa uzgodnionego programu lekowego, przekazanego do oceny Agencji – „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69)”.

Wskazanie wnioskowane dla produktu leczniczego Xeomin jest odmienne od wskazania zarejestrowanego. W uzgodnionej wersji proponowanego programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69)” nie zawarto ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści.

a)

b)

c)

Alternatywna technologia medyczna

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla preparatu Xeomin w populacji ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61; I63; I69) wskazano m.in. najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*), placebo, a także inne preparaty toksyny botulinowej A (preparaty Dysport i Botox).

Rehabilitacja stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów ankietowanych w toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi zaleca się leczenie spastyczności poudarowej poprzez miejscowe podanie toksyny botulinowej typu A. Dodatkowo technologia ta jest wskazywana przez ankietowanych ekspertów.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Xeomin, przedstawionej przez wnioskodawcę włączono:

- 1 RCT: *Kanovsky 2009* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Xeomin vs placebo w populacji dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści,
- 1 RCT: *Hesse 2012* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Xeomin vs brak interwencji (BSC) w populacji dorosłych chorych po udarze z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców,
- 1 RCT: *Barnes 2010* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych rozcieńczeń preparatu Xeomin w populacji chorych ze spastycznością kończyny górnej (w 88% poudarową),
- 9 RCT: *Simpson 1996, Brashear 2002, Childers 2004, Jahangir 2007, Boer 2008, Meythaler 2009, Kaji 2010, Marciniak 2012 i Wolf 2012* oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Botox vs placebo w populacji dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- 10 RCT: *Bakheit 2000, Bakheit 2001, Bhakta 2000, Hesse 1998, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Seputtitada 2005, Yelnik 2007 i Rosales 2012* oceniających skuteczność i bezpieczeństwo

preparatu Dysport vs placebo w populacji osób dorosłych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w dawkach nieprzekraczających maksymalnej dawki wg proponowanego projektu programu lekowego w porównaniu z placebo (dopuszczając prowadzenie rehabilitacji). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących Xeomin i Dysport oraz Xeomin i Botox, przeprowadzono porównanie pośrednie w celu porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa. Ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia badań do celów porównania pośredniego oceny skuteczności Xeominu względem Dysportu (wykorzystanie innych skali służących do oceny stopnia spastyczności) nie wykonano porównania pośredniego.

Wyniki dla porównania produktu leczniczego Xeomin z placebo w zakresie:

I rzędowego punktu końcowego dla porównania terapii Xeominem i terapii placebo:

- W grupie pacjentów przyjmujących Xeomin wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo (1,85 razy) wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej, jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha (ASH) względem wartości początkowej dla zginaczy nadgarstka w 4 tygodniu od iniekcji, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (RB=1,85 [95% CI: 1,32; 2,60]).

Wyniki porównania pośredniego produktów leczniczych Xeomin i Botox poprzez wspólną referencję (placebo) wskazują na istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin względem produktu leczniczego Botox w odniesieniu do:

- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali ASH w grupie mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni od iniekcji;
- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punktu w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka, w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni (16 tyg. dla Botoxu i 20 tyg. dla Xeominu).

Według analizy wnioskodawcy, wykazano istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Botox nad produktem leczniczym Xeomin w odniesieniu do:

- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali ASH w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców, w okresie obserwacji 6-8 tygodni od iniekcji (16 tyg. dla Botoxu i 8 tyg. dla Xeominu).;
- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców w okresie obserwacji 6-8 tygodni od iniekcji oraz 12 tygodni, a także w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie obserwacji 6-8 tygodni od iniekcji.

Należy zaznaczyć, że wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego należy interpretować z należytą ostrożnością.

Wyniki porównania bezpośredniego produktu leczniczego Xeomin vs BSC (ang. best supportive care) wskazują na istotną statystycznie przewagę technologii lekowej Xeomin nad BSC w zakresie:

- oceny napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców 4 tygodnie i 6 miesięcy od iniekcji. Średnia punktacja w skali MAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu Xeomin, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 1,5 oraz 1 punkt w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji
- oceny spastyczności dokonywanej przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny przeprowadzanej w skali REPAS w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy po iniekcji produktu leczniczego Xeomin. Średnia punktacja w skali REPAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin, była istotnie niższa odpowiednio o 7,40 oraz 6,30 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji. Należy

zauważyć, że autorzy publikacji *Hesse 2012* nie wykazali istotności statystycznej w ocenie tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy od iniekcji.;

- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS 4 tygodnie i 6 miesięcy od iniekcji. Średnia punktacja w skali DAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 3,40 oraz 5,20 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji;
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS przeprowadzana w zakresie wkładania ręki do rękawiczki w okresie 6 miesięcy od iniekcji. Średnia punktacja w skali DAS 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin była istotnie statystycznie niższa o 1,10 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji;
- ocena stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie obcinania paznokci w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy po iniekcji. Średnia punktacja w skali DAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 1,20 i 1,50 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji;
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania palców 6 miesięcy po iniekcji. Średnia punktacja w skali DAS 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin była istotnie statystycznie niższa o 1,1 punktu w zakresie oceny stopnia niesprawności w skali DAS w prostowaniu palców w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji;
- całkowitej oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy po iniekcji Xeominu. Średnia punktacja w skali DAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 3,40 i 5,20 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza wyników porównania bezpośredniego produktu leczniczego Xeomin z placebo sugeruje, iż nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych Xeominem względem grupy pacjentów przyjmującej placebo, występowały następujące zdarzenia niepożądane: występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem (28,8% vs 26,7%), układowe zawroty głowy (1,4% vs 0%), zapalenie nosogardzieli (1,4% vs 0%), hipercholesterolemia (2,7% vs 1,3%), hiperglikemia (4,1% vs 0%), napady padaczkowe (2,7% vs 0%), ból głowy (2,7% vs 1,3%) oraz nadciśnienie (1,4% vs 1,3%), a także poważne zdarzenia niepożądane ogółem (5,5% vs 1,3%), w tym zawroty głowy o charakterze układowym i etiologii ośrodkowej, zapalenie tkanki tłuszczowej, napady padaczkowe, niedowład kończyn dolnych, stany padaczkowe, przewlekłe zapalenie oskrzeli i nadciśnienie.

Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów leczonych Xeominem względem grupy pacjentów przyjmującej placebo występowały: dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, kontuzje, zawroty głowy o charakterze nieukładowym; zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (dysfagia, ból w miejscu podania) oraz poważne działania niepożądane w charakterze krwiaków wewnątrzczaszkowych.

Analiza wyników porównania pośredniego Xeomin vs Botox sugeruje, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin i w grupie pacjentów stosujących Botox nie różni się istotnie statystycznie. Ponadto wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin nieistotnie statystycznie częściej niż w grupie pacjentów stosujących Botox, występowały zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem w postaci bólów głowy oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin w porównaniu do pacjentów stosujących Botox występowały: zdarzenia niepożądane bez względu na

związek z zastosowanym leczeniem w postaci nieukładowych zawrotów głowy oraz zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Analiza wyników porównania pośredniego Xeomin vs Dysport sugeruje, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin i w grupie pacjentów stosujących Dysport nie różni się istotnie statystycznie. Ponadto wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie pacjentów stosujących Xeomin nieistotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej Dysportem występowały napady padaczkowe oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów stosujących Xeomin niż w grupie leczonej Dysportem występowały: zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, a także układowe bóle głowy, kontuzje lub przypadkowe urazy oraz ból w miejscu podania.

Informacje dodatkowe na temat bezpieczeństwa preparatu Xeomin opublikowane przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*), Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), nie donoszą o innych działaniach niepożądanych niż te uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin. Na stronie internetowej organizacji Health Canada odnaleziono informację o działaniach niepożądanych nieuwzględnionych w ChPL produktu leczniczego Xeomin tj.: przypadku obturacyjnej choroby płuc u 59-letniej kobiety, przypadku złamania kości promieniowej i rzepki oraz upadku u 65-letniej kobiety, przypadku gorączki i bólu opłucnowego u 59-letniej kobiety. Nie podano jednak, w jakich wskazaniach podawany był produkt leczniczy Xeomin u tych osób

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – kwiecień 2013) do najczęściej występujących ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych występujących podczas stosowania leku we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej zalicza się osłabienie mięśni, ból i krwiak w miejscu wstrzyknięcia. Raportowano również działania niepożądane pojawiające się niezbyt często (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) – upośledzenie czucia, ból głowy, niedoczulica, krwiaki, kaszel, utrudnione lub zaburzone połykanie, nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, rumień, ból w kończynie, obrzęk stawów, ból mięśni, uczucie gorąca i obrzęk obwodowy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

Populacja wskazana w analizie wnioskodawcy jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. Wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie ekonomicznej.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie zidentyfikowano kosztów istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy. Z tego względu zaprezentowane poniżej wyniki z perspektywy płatnika publicznego należy traktować, jako równoważne z wynikami z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów dla porównania Xeomin vs Botox oraz Xeomin vs Dysport, w horyzoncie ustalonym na poziomie maksymalnego okresu trwania proponowanego programu lekowego (do 6 podań leku w trakcie 2 lat). Jako dodatkowy wariant dla porównania Xeomin vs placebo (rozumianego jako standardowa terapia), zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności polegającą na adaptacji opublikowanych modeli ekonomicznych do warunków polskich. W rekomendacji przedstawiono jedynie podsumowanie wyników analizy ekonomicznej dla porównania Xeominu z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową typu A.

W ramach analizy wnioskodawcy zidentyfikowano następujące kategorie kosztu różniącego z perspektywy płatnika publicznego i dotyczącego pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku: finansowanie produktu leczniczego Xeomin stosowanego w analizowanym wskazaniu; finansowanie świadczeń pobytowych i wizyt związanych z podawaniem toksyny botulinowej; finansowanie świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów stosujących toksynę botulinową.

Do podstawowych ograniczeń przedłożonej analizy, według wnioskodawcy „należy zakwalifikować brak możliwości wiarygodnego przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności, co jest związane przede wszystkim z brakiem danych umożliwiającymi konwersję wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności”.



Oszacowania przedstawione dla porównania wnioskowanej technologii z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową typu A zostały przedstawione bez uwzględnienia ewentualnego występowania instrumentu podziału ryzyka dla technologii opcjonalnych.



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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.)

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego nie istniała alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, nie zachodziły okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Aktualnie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu tj. produkt leczniczy Dysport, jednak analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Xeomin nad produktem leczniczym Dysport.

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla 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: I-61, I-63, I-69)” w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Oceniany produkt leczniczy Xeomin jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach określonych programem lekowym „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)”.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Do przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A w przedmiotowym wskazaniu włączono 8 publikacji opracowanych przez *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (Niemcy, 2012 rok), *Isle of Man Government* (Wielka Brytania, 2012 rok), Europejską Grupę Ekspertów (Europa, 2009 rok), Międzynarodową Grupę Ekspertów (2010 rok), *American Academy of Neurology* (USA, 2008 rok), *Prescrire* (Francja, 2007 rok), *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* (USA, 2006 rok) oraz Interdyscyplinarną Grupę Ekspertów (Polska, 2004 rok). We wszystkich rekomendacjach dopuszcza się toksynę botulinową jako opcję terapeutyczną u pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Europejska i Międzynarodowa Grupa Ekspertów, *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* oraz Polska Interdyscyplinarna Grupa Ekspertów podkreślają, iż leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii, lecz w skojarzeniu z rehabilitacją. W analizowanych dokumentach podkreślano również potrzebę zachowania odpowiednich środków ostrożności w związku z prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej typu A. Z kolei w rekomendacji *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* stwierdza się, że podczas leczenia toksyną botulinową nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W cytowanych rekomendacjach klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania oraz toksyny botulinowej typu A w wielu przypadkach autorzy nie odnoszą się bezpośrednio do określonego produktu leczniczego. Niemniej w rekomendacji opracowanej przez *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* wymienia się nazwy produktów leczniczych Xeomin, Dotox i Dysport.

Dwie spośród trzech rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xemin włączone do niniejszej analizy, które zostały opracowane przez *Scottish Medicines Consortium, SMC* (Szkocja, 2011 rok) oraz *Haute Autorite de Sante, HAS* (Francja, 2011 rok) opowiadają się za finansowaniem produktu leczniczego Xeomin we wskazaniu leczenie poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Jedna odnaleziona rekomendacja finansowa *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH* (Kanada 2009) nie rekomenduje objęcia produktu leczniczego Xeomin refundacją we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących Xeomin z Botoxem (co skutkuje niepewnością porównania skuteczności tych produktów) oraz niejasnością związku terapii Xeominem z funkcjonalnością pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Ponadto w kanadyjskiej rekomendacji podkreślono zastrzeżenia odnośnie skali Ashwortha wykorzystanej do oceny spastyczności kończyny górnej (słaba korelacja z punktami końcowymi odnoszącymi się do funkcjonalności).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.04.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-317/BRB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xeomin 100 jednostek LD50 proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, EAN 5909990643950, stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej

typu A (ICD-10: I-61; I-63; 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 187/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Xeomin (toksyna botulinowa typu A) (kod EAN: 5909990643950) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I-61; I-63; I-69)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 187/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Xeomin (toksyna botulinowa typu A) (kod EAN: 5909990643950) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I-61; I-63; I-69)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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: I-61; I-63; I-69)”. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-13/2014.