

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Dysport 500 E por oldatos injekcióhoz 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A bokaizület fokális spaszticitásának tüneti kezelése felnőtt betegeknél stroke vagy traumás agysérülés után.”

A készítmény hatóanyaga, az **M03AX01** ATC-kódú „A” típusú **botulinum toxin**, mely jelenleg normatív 0%-os kategóriában támogatott.

A Dysport 500 E por oldatos injekcióhoz 1x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- „Fokális spaszticitás tüneti kezelésére
 - o Felső végtagok kezelése felnőtteknél
 - o **A bokaizület kezelése felnőtt betegeknél stroke vagy traumás agysérülés után**
 - o Gyermekkori cerebrális bénulásban (morbus Little) szenvedő 2 éves vagy annál idősebb ambuláns betegek spasztikus tónusfokozódás következtében a lábon kialakuló dinamikus equinovarus elváltozásának kezelése
 - o Gyermekkori cerebrális bénulásban (morbus Little) szenvedő 2 éves vagy annál idősebb betegeknél a felső végtagok kezelése
- Spasztikus torticollis kezelésére felnőtteknél
- Blepharospasmus kezelésére felnőtteknél
- Hemifaciális spasmus kezelésére felnőtteknél
- Hyperhidrosis axillaris kezelésére felnőtteknél
- Középsúlyos vagy súlyos fokú
 - o homlokráncoláskor látható glabelláris ráncok (függőleges ráncok a szemöldökök között) és/vagy
 - o maximális mosoly esetén látható oldalsó canthális vonalak (szarkalábak) megjelenésének átmeneti javítására, 65 évnél fiatalabb felnőttek számára, ha ezek a ráncok olyan súlyosak, hogy pszichésen nagyon zavarják a beteget.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A bokaízület fokális spaszticitásának tüneti kezelése felnőtt betegeknél stroke vagy traumás agysérülés után	Dysport 500 E por oldatos injekcióhoz 1x	Generalizáltan ható orálisan alkalmazható izomrelaxáns készítmények: baclofen, tizanidin, tolperison. Lokálisan alkalmazható gyógyszeres kezelés: baclofen, phenol-alkohol.	Az izomtónus állapotát jelző módosított Ashworth skála értéke az első alkalmazást követő 4. héten.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban elérhető terápiás alternatívák a generalizáltan ható orális izomrelaxáns készítmények és antispasztikus szerek, melyek közül a Kérelmező kérdőíves felmérés alapján a következő hármat jelölte meg: baclofen, tizanidin, tolperison.

A kérelmezett készítményhez hasonlóan lokálisan alkalmazható terápiás alternatíva a fizioterápia, műtéti kezelés vagy a következő gyógyszeres kezelések: baclofen infúzió beültethető tartályban, phenol-alkohol helyi injektálása.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg generalizáltan ható orális izomrelaxáns készítmények szerepelnek normatív 25%-os és emelt 70%-os támogatási kategóriában.

A kérelmezett készítményhez hasonlóan lokálisan alkalmazható gyógyszeres kezelések a támogatásban nem szerepelnek.

A célpopuláció műtéti és fizioterápiás rehabilitációja nem számszerűsíthető.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a BSC-t, azaz a fizioterápiát és az orális izomrelaxáns készítményeket választotta komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti, az életminőséget javítja.

A Dysport hatásosságát és biztonságosságát az alsó végtagi spaszticitás kezelésére egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe

381 stroke- illetve agysérülés utáni alsó végtagi spaszticitásban szenvedő beteget vontak be. A hatásosságot a Dysport két dózisával vizsgálták: Dysport 1000 E (n = 125), Dysport 1500 E (n = 128), placebóval szemben (n = 128) egy kezelést követően 4 hét után.

Az elsődleges végponton, a gastrocnemius-soleus izomcsoport módosított Ashworth skálával (MAS) mért pontszáma az 1500 egység botulinum toxint kapó betegek esetén szignifikáns mértékben csökkent 4 hét után (95% CI: -0,9 és -0,7; p=0,009) és ez 12 hetet követően is megtartott maradt (95% CI: -0,7 és -0,4; p=0,032). Az 1000 egység botulinum toxint és placebót kapó betegek közt nem volt kimutatható szignifikáns különbség.

A legtöbb nem kívánatos hatás enyhe-közepes mértékű volt és a legtöbb esetben függetlennek bizonyult a botulinum toxin kezeléstől.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmezett indikációban célzott irodalomkutatás során sem direkt, sem indirekt összehasonlítás nem azonosítható a komparátorként megjelölt készítményekkel.

A készítmény pivotális vizsgálata BSC-vel szemben került értékelésre, a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése pedig egykarú volt.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A Royal College 2018-ban publikált irányelve a felnőttkori fokális spaszticitás esetén az „A” típusú botulinum toxint komplex terápia részeként, a rehabilitáció korai szakaszában (azaz 2-12 héttel az agykárosodást követően) is javasolva, kiemelve, hogy az a funkcionális aktivitást nem rontja.

A WHO 2013-ban kiadott stroke rehabilitációra vonatkozó klinikai irányelve a mérsékelt, illetve súlyos (az aktivitást és személyes higiéniát befolyásoló vagy fájdalmat okozó) spaszticitás esetén veti fel az „A” típusú botulinum toxin alkalmazását. A NICE 2019-ben publikált, a cerebrális bénulás kezelésére vonatkozó klinikai irányelve ezzel teljes egyetértésben áll.

A hazai irányelvek 2013-ban hatályukat veszítették, a készítmény alkalmazását megfontolandónak jelzik, mivel az izomtónust javítja, a funkcionalításra gyakorolt hatása viszont bizonytalan.

A Rehabilitációs Ellátási Program 2019-es keltezésű kézikönyve szerint antispasztikus kezelés [intrathecalis baclofen kezelés, botulinum toxin A kezelés, idegsebészeti műtét – pl. szelektív dorzális rizotómia, vagy ortopédiai (kézsebészeti, végtag vagy gerincsebészeti)] súlyos spaszticitás esetén szükséges.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az „A” típusú botulinum toxinnal kiegészített kezelést (BoNT-A) alapesetben a standard terápiával (rehabilitációs ellátás, izomrelaxánsok és gyógyászati segédeszközök alkalmazásával) hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 12 hetes ciklusokban 10 éves időtávval számol, a betegek kiinduló életkora 53 év.

A gazdasági elemzés az IPSEN 140 és 142 vizsgálatok kezelési szándék szerinti populációjának adatain alapszik, a költséghatékonyságot az 1000 E, az 1500 E és a poolozott adagolás esetén külön-külön vizsgálta a Kérelmező az egyes alcsoportokban.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az „A” típusú botulinum toxin kezelés hatásosságára vonatkozó adatok a Dysport terápiát placebóval összevető IPSEN 140 és 142 vizsgálatokból származnak. Az általános populáció túlélési statisztikai szekunder adatforráson, a hasznossági adatok az IPSEN 140 és 142 vizsgálatokon, valamint szekunder forrásokon alapulnak. Az erőforrás-felhasználási mintázatokat hazai szakorvosok körében végzett kérdőíves felmérés alapján, az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatforrásokból becsülték.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Dysport terápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. A Dysport 1000 E dózis alkalmazása esetén a többlet-egészségnyereség 0,29 QALY, a várható többletköltség XXX Ft, az ICER XXX Ft/QALY, mely alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. 10 éves időtávon a Dysport 1500 E dózis esetén a többlet-egészségnyereség 0,35 QALY, a várható többletköltség XXX Ft, az ICER XXX Ft/QALY, míg a poolozott dózis esetén a többlet-egészségnyereség 0,31 QALY, a többletköltség XXX Ft, az ICER értéke XXX Ft/QALY. Utóbbi két szcenárió esetén az ICER meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket.

A Dysport terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása a betegek kedvezőbb egészségi állapota (kedvezőbb MAS értékek); a várható többletköltségek forrása pedig a gyógyszeres kezelés költsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező hazai szakorvosok körében végzett kérdőíves felmérés eredményei alapján határozta meg azt a két betegcsoportot, mely számára új kezelési alternatívát jelenthetne a kérelmezett készítmény. A kezelésbe vonható betegszámot az 1., 2., és 3. év végére 40, 70 és 90 főre becsülte.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésében a Dysport 500 E por oldatos injekcióhoz, 1x készítmény kérelmezett termelői ára XXX Ft, mely alacsonyabb a készítmény jelenlegi publikus áránál. A Kérelmezett áron számított bruttó nagykereskedelmi ára kiszerezésként XXX Ft, mely 1000 E dózis esetén XXX Ft, 1500 E esetén XXX Ft terápiás költséget jelent kezelésként.

A Kérelmező a Dysport terápia add-on jellegére való tekintettel a BSC költségét nem számszerűsítette a költségvetési hatás elemzésben.

6.3. Költségvetési hatás

A Dysport készítmény 500 E-1000 E-1500 E dózisok megoszlását 10-80-10%-nak, a kezelések éves számát 4,07-nek (súlyozott átlag) feltételezve a Kérelmező a Dysport terápia bruttó kasszahatását a támogató döntést követő 3 évben XXX Ft-ra becsülte.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátorként meghatározott gyógyszerek (izomrelaxánsok és antispasztikus szerek) listája célzott irodalomkutatás során sem érhető el, a beadványban megjelölt készítmények kérdőíves felmérésen alapulnak. Mivel a hazai támogatási rendszerben nincs olyan terápia, amit a botulinum toxin kezelés egyértelműen leváltana, ezért a BSC komparátorként történő megjelölése elfogadható.

Klinikai vizsgálat

- A klinikai vizsgálat placebo kontrollált, kettősvak szakasza egyetlen ciklusig tartott, a vizsgálat további részében a betegek nyílt elrendezés mellett részesültek legfeljebb további 4 ciklusban botulinum toxin kezelésben, a dózist pedig megválaszthatták az egyes ciklusok során.
- A kérelmezett indikáció nem tartalmaz arra vonatkozó információt, hogy korai vagy krónikus spaszticitásban szenvedő betegek kezelésre irányul-e. A klinikai vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akiknél a CNS esemény több mint 6 hónappal korábban történt, így a bemutatott elemzés eredményei elsősorban ezen betegkörre értelmezhetők.
- A klinikai vizsgálatból nem derül ki egyértelműen, hogy a betegek számára a fizioterápián milyen egyéb terápiák voltak megengedettek.

- A klinikai vizsgálati eredmények alapján bizonytalan annak megítélése, hogy a placebo karon látott javulás mennyi ideig, illetve milyen mértékben marad fenntartott.
- A nyílt elrendezésű szakasz során regisztrálták azon betegek számát, akik esetén szükséges volt a kezelés ismételt alkalmazása. Bizonyos időtartam után a résztvevők jelentős részénél ismételt alkalmazásra volt szükség, melyből az a következtetés vonható le, hogy a vizsgálatba bevont betegkör esetén a BoNT-A kezeléssel elért javulás az idő előrehaladtával csökken.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja a hatásosság hosszú távú fennmaradására vonatkozó feltételezés a Dysport terápia megszakítását követően. Az azonosított limitáció miatt a várható egészségnyereség a Dysport karon felülbecsült lehet, ennek következtében a való életben realizálható többlet-egészségnyereség mértéke elmaradhat az elemzés alapesetében kapható értéktől, mely akár a költséghatékonysági konklúziót is befolyásolhatja. A feltételezés inkonzisztens eredményekhez is vezethet, a terápiát megszakítók arányát maximálisra állítva a várható egészségnyereség nagyobb, mint alapesetben, azaz a betegek kezelése esetén.

Az egészség-gazdaságtani modell az első évben nem veszi figyelembe a természetes mortalitást, melynek hatása a költséghatékonysági eredményekre nem jelentős.

További limitáció, hogy az IPSEN 142 klinikai vizsgálatból származó adatok a kezelés megkezdését követő 48. hétig állnak rendelkezésre, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 10 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja során további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára vonatkozóan (a 36-48. héten megfigyelt hatásossági adatok alkalmazása a 48. hetet követő időszakra).

A Technológia-értékelő Főosztály az elemzés alapesetében megállapított konklúzióját nem befolyásoló számítási hibákat azonosított a költségek becslése során, illetve technikai hibákat a modell képletezésében és a probablisztikus érzékenységvizsgálat kivitelezésében.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE ugyanazon hatóanyag több készítményének együttes kérelme miatt 2016-ban felfüggesztette az értékelést. Az SMC 2018-ban nem fogadta be a készítményt a kérelmezett indikációban.

A kérelmezett indikációban nem érhető el értékelés az NCPE, a CADTH, a HAS, az IQWiG és az ICER irodák adatbázisában.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított a komparátor terápiákkal szemben. A megjelölt indikációban a generalizáltan ható, orális készítmények érhetők el normatív 25% és Eü70 támogatási kategóriában, mint kezelési

Technológia-értékelő Főosztály

alternatívák. Ugyanakkor más, lokálisan alkalmazható gyógyszeres kezelés nem támogatott, e tekintetben a készítmény hiánypótló jellegű.

A Kérelmező a Dysport terápia költséghatékonyságát a standard terápiával szemben vizsgálta. Az elemzés a Dysport terápia esetén többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a komparátorral szemben. A terápiamegszakítást követő feltételezést terhelő limitációk miatt a várható többlet-egészségnyereség mértéke, ezáltal a terápia költséghatékonysága bizonytalan az 1000 E dózis esetén, az 1500 E és a poolozott dózisok esetén a terápia valószínűleg nem költséghatékony.

A Dysport készítmény befogadása esetén költségvetési kiáramlás várható.

A DYSPORT 500 E por oldatos injekcióhoz, 1x készítmény kérelemben szereplő listaárának elfogadása egyidejűleg kismértékű árcsökkentést is jelentene.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- A készítmény hatásosságára vonatkozó feltételezés (a terápiamegszakítást követő időszakban) inkonzisztens eredményekhez vezet a modell számításai alapján, melynek következtében az alapesetben várható többlet-egészségnyereség mértéke is bizonytalanná válik.
- A rendelkezésre álló rövid távú klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.