



**Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.
w sprawie finansowania
toksyny botulinowej typu A (Botox[®], Dysport[®]) w leczeniu
spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox[®], Dysport[®]) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox[®]) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, terapia taka, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia użyteczność kończyny, co bezpośrednio wpływa na stopień sprawności chorego. Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia ([MZ-PL-460-7014-1/CK/08], z dnia 31 lipca 2008 oraz [MZ-PL-460-5227-193/JO/08], z dnia 28 grudnia 2008), na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wpisanie na wykazy leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Udar mózgu jest trzecią przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych ekonomicznie, a drugą w krajach rozwijających się oraz pierwszą przyczyną niesprawności w populacji osób dorosłych. W Polsce co roku na udar zapada około 60-70 tysięcy osób. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. Wśród chorych po przebytych udarze po 6 miesiącach od udaru u 48% utrzymuje się niedowład połowiczny, 22% nie chodzi samodzielnie, 24–53% wymaga pomocy w czynnościach dnia codziennego, 12–18% ma zaburzenia mowy, zaś u 32% występują objawy depresji.

W zakresie kończyny dolnej chorzy szybciej odzyskują sprawność pozwalającą im na stanie lub chodzenie. Jedynie około 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyny

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



górnej. W około 35% przypadków niedowładowi towarzyszy spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe, które może stanowić główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji. Spastyczność w obrębie stawu ramiennego i wtórne podwichnięcia mogą być źródłem dotkliwego bólu. Zgięcie w stawie łokciowym i przywiedzenie kończyny górnej utrudniają codzienne czynności (np. ubieranie, mycie), zgięcie w stawie nadgarstkowym może być przyczyną zespołu cieśni nadgarstka, a zgięcie w stawach śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych (zaciśnięta dłoń) utrudnia higienę ręki. [1,2,3,4]

Obecna standardowa terapia

Najważniejszym celem terapii jest uniknięcie spastyczności poprzez intensywną fizjoterapię i rehabilitację. W razie wystąpienia objawów spastyczności, rehabilitacja może być wspomagana poprzez stosowanie leków zmniejszających napięcie mięśni, takich jak tizanidyna, diazepam, tetrazepam, tolperizon, a także baklofen podawany doustnie lub w pompie dokanałowo. [1,2]

Proponowana terapia

Oba analizowane preparaty toksyny botulinowej mają podobne wskazania rejestracyjne, do których należą dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym, kurczowy kręcz szyi, kurcz powiek, połowiczny kurcz twarzy, spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu oraz nadmierna potliwość pach. [5,6]

Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową. Klinicznie, działanie toksyny botulinowej objawia się w ciągu 2-3 dni w postaci porażenia wiotkiego mięśnia. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5-6 tygodniu. Działanie preparatu zwykle ustępuje w ciągu 8-12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie wytworzy się połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową. [5,6]

W przypadku Botoxu®, 1 fiołka zawiera kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (900 kD), 100 jednostek Alergan specyficznych dla preparatu Botox i nieporównywalnych z innymi preparatami toksyny botulinowej. [5]

W przypadku Dysportu®, 1 fiołka zawiera 500 jednostek kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Jednostki preparatu Dysport również są specyficzne dla tego preparatu. [6]

Toksynę podaje się we wstrzyknięciach bezpośrednio do mięśnia w dawkach zależnych od miejsca wstrzyknięcia i stosowanego preparatu. [5,6]

Eksperti kliniczni szacują, że w Polsce rocznie do terapii toksyną botulinową typu A kwalifikowałoby się, ze względu na obraz kliniczny oraz przeciwwskazania, od 2 do 4 tysięcy pacjentów. [1,2]

Farmakoterapia za pomocą toksyny botulinowej nie jest samodzielną opcją terapeutyczną ale musi być związana z całym programem leczenia obejmującym rehabilitację, fizjoterapię, monitorowanie oraz leczenie wspomagające. [2]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe wskazują na istotną efektywność kliniczną obu preparatów w zakresie redukcji spastyczności kończyny górnej mierzonej skalą Ashwortha, zmodyfikowaną skalą Ashwortha lub poszerzoną skalą Ashwortha (odpowiednio AS, MAS i EAS). Niektóre doniesienia wskazują również na poszerzenie zakresu ruchów czynnych i biernych kończyny, co z kolei przekłada się na poprawę funkcjonalności mierzoną wskaźnikiem Barthela oraz skalą Likerta dla Dysportu® i skalą AS lub Fugh-Meyera dla Botoksu® - zmiany w wymienionych skalach i wskaźnikach były istotnie korzystniejsze w grupach leczonych toksyną botulinową w porównaniu z placebo. [3,4]

Nie wykazano wpływu leczenia na kontrolę bólu w spastycznej kończynie ani istotnej poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36. Brak jest dowodów bezpośrednich i pośrednich na przewagę w efektywności klinicznej jednego z analizowanych preparatów. [3,4]

Możliwe jest, że efektywność leczenia była niższa od spodziewanej w praktyce klinicznej, gdyż pacjenci byli włączani do badań po ponad 6 miesiącach od udaru, kiedy mogły się już dokonać nieodwracalne zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym, niereagujące na leczenie. [2]

Bezpieczeństwo terapii

Wydaje się, że leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu za pomocą toksyny botulinowej typu A jest bezpieczne, a częste działania niepożądane (upadki i urazy, dysfagia, osłabienie siły kończyny) są związane raczej z chorobą podstawową niż aktywnym leczeniem. Najczęściej występują odczyny w miejscu podania. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca podania (osłabienie mięśniowe, zaburzenia połykania). [5,6]

Potencjalnie groźnym działaniem niepożądanym związanym z mechanizmem działania toksyny jest nasilenie niewydolności oddechowej. [7]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne ze względu na szereg kontrowersyjnych założeń nie były wiarygodne. Inkrementalny koszt na jednostkę efektu, jakim była poprawa o 2 punkty w skali AS/MAS, dla preparatu Botox® wyniósł ok. 4200 złotych a dla preparatu Dysport® ok. 4800 złotych, co nie pozwala na wnioskowanie o farmakoekonomicznej przewadze jednego z tych preparatów. [3,4]

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów na poprawę jakości życia pacjentów leczonych toksyną botulinową, nie wydaje się zasadnym przedstawianie analizy kosztów-użyteczności. Obie analizy wpływu na budżet posługują się zaniżonymi szacunkami rozmiarów populacji pacjentów, ale szacują średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta na ok. 1700 złotych w grupie Botoxu® i ok. 1800 złotych w grupie Dysportu®. [3,4]

Dodatkowe uwagi Rady

Terapeutyczny program zdrowotny powinien uwzględniać włączanie terapii toksyną botulinową typu A tylko po niepowodzeniu terapii standardowej, w znacznie nasilonej spastyczności kończyny górnej, prowadzenie leczenia przez zespół multidyscyplinarny oraz weryfikację efektów leczenia, w celu ustalenia zasadności kontynuowania terapii.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko eksperckie prof. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii
2. Stanowisko eksperckie prof. Jarosław Sławek, Przewodniczący Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
3. Botox® – materiały dostarczone przez wnioskodawcę
4. Dysport® – materiały dostarczone przez wnioskodawcę
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Botox®
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Dysport®
7. WHO Pharmaceuticals Newsletter prepared in collaboration with the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden, 02.2008.