

## Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

1. Gebaseerd op de ervaring van de landen waar Dysport geregistreerd en vergoed is in de indicatie spasticiteit van de bovenste lidmaat na een beroerte kan de firma verduidelijken wat de behandelingsduur per patiënt is?

De behandelingsduur van spasticiteit van de bovenste lidmaat na beroerte is op dit moment niet goed gekend. Er zijn weinig gegevens beschikbaar in de literatuur. Ook in de omringende landen waar Dysport<sup>®</sup> geregistreerd en vergoed is, is deze informatie momenteel niet beschikbaar. Om deze redenen is er geen eenduidig antwoord mogelijk. Eén studie (Lagalla<sup>7</sup>) met een totale follow-up van 3 jaar geeft enig inzicht in de behandelingsduur. Het gaat om een studie bij 34 patiënten met spasticiteit van het bovenste lidmaat waarbij de gemiddelde behandelingsduur 2 jaar en 5 maand bedroeg, met een bereik van 24 tot 39 maand. Wel dient genoteerd te worden dat pas na 24 maand de patiënt kon kiezen verder de behandeling te volgen of niet, de eerste 24 maand maakten integraal deel uit van de studie.

### Commentaar van de CTG

**De gegevens van de studie van Lagalla (1) wettigen geen conclusies te trekken over de behandelingsduur. Inderdaad was de bestudeerde populatie patiënten met chronische spasticiteit als gevolg van een beroerte. De mediaan beroerte aanvang was 30 maanden (6 tot 58 maanden). De publicatie verduidelijkt niet of de patiënten al behandeld met botulinum toxine A (BtA) waren op de tijd van de inclusie in de studie. Het is dus mogelijk dat een aantal patiënten al met BtA voor het begin van de studie behandeld was en in het totaal de therapie zeer lang (tot 7 jaren) kreeg. De CTG is verbaasd dat de aanvrager niet meer geïnteresseerd blijkt te zijn bij de lange termijneffecten en werkzaamheid van Dysport in deze indicatie dat zij dus geen follow-up studie heeft uitgevoerd.**

2. De patiënten in de verschillende klinische studies waren voornamelijk patiënten met hemiparesie na een beroerte. Kan de firma verduidelijken als spasticiteit van de onderste lidmaat aanwezig was en hoe deze spasticiteit behandeld werd?

Ongetwijfeld kwam deze spasticiteit voor bij patiënten opgenomen in deze studies. De methodologie van de klinische studies laat echter geen conclusies toe met betrekking tot de onderste ledematen gezien deze niet in aanmerking kwamen voor evaluatie, noch voor behandeling binnen het kader van deze studies.

Naar dosering met botuline toxine toe dienen we rekening te houden met de maximale posologie die verdeeld moet worden over de betrokken spieren per sessie per patiënt.

### Commentaar van de CTG

**Geen.**

De firma geeft ook verschillende commentaren op de opmerkingen van de CTG over het budget voorgesteld door de firma.

1. De firma legt terug uit hoe het aantal nieuwe patiënten op basis van een Australisch onderzoek geschat werd. Het aantal nieuwe patiënten die in aanmerking voor een behandeling met Dysport komen, werd geschat 677 per jaar te zijn zoals in het eerste dossier.

Volgens de firma is deze figuur waarschijnlijk een ruime overschatting voor de volgende redenen:

- Uit het Australisch onderzoek blijkt het dat slecht de helft van de patiënten behandeld wordt;
- Het onderzoek werd uitgevoerd bij gebruikers van BtA wat tot een overschatting van het gebruik van BtA bij armpasticiteit leidt;
- Volgens een studie van Sommerfeld (2) en een andere van Lundström (3) bedraagt het percentage van patiënten dat aan spasticiteit lijdt na 1 jaar niet 38% zoals in het Australisch onderzoek maar 19% en 17 % respectievelijk. Dit vermindert het aantal potentiële patiënten tot 321 in plaats van 677.
- Volgens de studie van Lundström komt 4% van de patiënten in aanmerking voor intensieve behandeling 1 jaar na CVA. Dit betekent 400 patiënten voor België aangezien 10.004 zijn nog in leven 1 jaar na een beroerte.

#### Commentaar van de CTG

**In het rapport dag 60 was het aantal van 677 niet beschouwd als een onderschatting door de CTG. Wat twijfelachtig was, was**

- 1) **de fractie hiervan die de firma zou bereiken (namelijk 100 het eerste jaar en 146 de derde jaar van terugbetaling)**
- 2) **de verlenging van behandeling die nergens beschouwd was.**

**Er zijn geen sterke gegevens beschikbaar voor wat betreft de prevalentie van spasticiteit van het bovenste lidmaat 1 jaar na een CVA. Lundström en Somersfeld geven een prevalentie van 17 en 19%. Andere studies geven hogere percentage zoals Watkins (4) die een prevalentie van 39% na 1 jaar rapporteert. Het doel is geen cijferslag te doen maar een realistische kost berekening. Op deze basis zal men 677 beschouwen als een behoorlijk aantal nieuwe patiënten per jaar.**

2. Voor wat de schatting van het aantal bestaande patiënten betreft geeft de firma geen precies informatie.

De studie van Lagalla documenteert een behandelingsduur van 2 jaar of meer en een follow-up van 3 jaar. De gemiddelde dosis bleef hetzelfde maar de behandelingsintervallen werden langer:

- 4,3 maand tussen de eerste 3 behandelingscycli
- 6,4 maand tussen de vierde en vijfde behandelingscycli
- 7 maand tussen de vijfde en zesde behandelingscycli

In een studie van Bakheit (5) was de behandeling gegeven in cycli van 3 tot 4 maand gedurende 1 jaar.

Uit een studie van Ward over kost efficiëntie van BtA in de behandeling van spasticiteit na CVA blijkt dat de gemiddelde duur van het effect na een injectie behouden blijft tenminste 16 weken bij 81 % van de patiënten. Het aantal behandelingen per jaar varieerde van 1,6 tot 4,3 cycli per jaar, een gemiddelde van 2,95 cycli.

Het ideale moment om therapie op te starten is niet goed gekend en vereist verder wetenschappelijk onderzoek.

Wat het nut betreft van laattijdige behandeling met BtA voor spasticiteit na een CVA bestaan er volgens de firma uiteenlopende gegevens in de literatuur. Twee studies stellen dat er enkel resultaten kunnen behaald worden indien de behandeling gestart wordt minder dan 1 jaar na CVA. Andere studies hebben de doeltreffendheid van BtA in de behandeling van spasticiteit aangetoond na een CVA die tot 4,75 jaar vroeger gebeurde. Deze gevallen moeten dus in lijn komen voor de berekening van het aantal patiënten dat in aanmerking voor behandeling komt. Niettemin hiervoor beschikken we in België echter niet over concrete gegevens.

Nieuwe berekening van de firma:

Posologie: de maximale posologie per patiënt en per behandeling is 1000 Dysport eenheden.  
 Antal patiënten:

1. Nieuwe behandelingen op basis van recente CVA's
  - a. Geschat op 321-677 patiënten
2. Nieuwe behandelingen op basis van oude CVA's
  - a. Tot 3 à 4 jaar terug<sup>13,14</sup>
3. Verderlopende behandelingen gestart in de voorbijgaande jaren
  - a. Gemiddeld 82% van de patiënten zet de therapie verder na 1 jaar behandeling<sup>7</sup>
  - b. = 263-555 patiënten
4. Totale behandelingsduur<sup>7</sup>:
  - a. 82 % van de patiënten zet de behandeling verder na het eerste jaar
  - b. 26 % van de patiënten zet de behandeling verder gedurende het derde jaar
  - c. We gaan ervan uit dat na 3 jaar het aantal verdergezette behandelingen verder gedaald is.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal nieuwe patiënten	321-677	321-677	321-677
Bestaande patiënten*		263-555 (82%)	263-555 (82%) 83-176 (26%)
<b>Totaal</b>	<b>321-677</b>	<b>584-1.232</b>	<b>667-1.408</b>

\*gebaseerd op de gegevens van de studie van Lagalla<sup>7</sup>

Patiënten uit punt 2 werden niet in rekening gebracht omdat er geen prevalentiecijfers beschikbaar zijn. Doch dit aantal zal beperkt zijn gezien de etiologie van de ziekte en de gegevens van de studie van Lagalla waar slechts 26 % van de patiënten nog behandeld wordt in jaar 3.

Dit resulteert in een budgettaire impact van:

Tabel 2:

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar3
Aantal nieuwe behandelingen	1.043-2.200	1.043-2.200	1.043-2.200
Verdergezette behandelingen		526-1.110	526-1.110 166-352
Totaal aantal injecties per jaar	1.043-2.200	1.529-3.310	1.735-3.662
Gemiddeld aantal injecties per jaar	1.621	2.440	2.698
<b>Budgettaire impact</b>	<b>826.548 €</b>	<b>1.244.156 €</b>	<b>1.375.710 €</b>

Commentaren van de CTG

Voor wat betreft de studie van Lagalla blijft de commentaar van de CTG op het antwoord van de firma op vraag 1 geldig. Geen conclusies over de frequentie van de injecties over tijd kunnen betrokken worden aangezien de inclusie criteria van de studie niet verduidelijken of een behandeling met BtA was toegelaten voor de studie en, in geval het was, hoeveel patiënten werden behandeld in het verleden met BtA en hoelang. De vraag over de duur van de therapie en de frequentie van de injecties blijft open. Men kan dus alleen verwijzen op de bijsluiters van de firma en studies met betrouwbare gegevens om de budgettaire berekening te doen. De gemiddelde cycli behandelingen per jaar is dus 3,25.

Voor wat betreft het aantal patiënten dat meer dan één jaar zal behandeld worden zijn er geen sterke gegevens beschikbaar. De waarde van de gegevens van Lagalla zijn beperkt

voor de redenen al uitgelegd en de kleinheid van de populatie sample (28 patiënten). Aangezien geen andere informatie beschikbaar is, zal men gebruiken de propositie van de firma: 82% van de patiënten gaat verder met de behandeling het tweede jaar en 26 % het derde jaar.

De aantallen gegeven voor de verdergezette behandelingen in tabel 2 zijn niet correct. Tot nu toe is er geen publiekprijs beschikbaar.

De budgettaire impact wordt de volgende:

Tabel 3:

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar3
Aantal nieuwe behandelingen	2.200 (677x3,25)	2.200	2.200
Verdergezette behandelingen		1804 (677x3,25x82%)	1804 + 572( 677 x3,25 x26%)
Totaal aantal injecties per jaar	2.200	4.004	4.576
Kost per behandeling	512,99 €	512,99 €	512,99 €
Budgettaire impact	1.128.580 €	2.054.012 €	2.347.442 €

Dit is waarschijnlijk een betere schatting. Patiënten met oude CVA die nog niet behandeld waren, werden niettemin niet in aanmerking genomen bij gebrek aan data.

Een algemene commentaar betreft het dossier in zijn geheel.

Dysport is beschikbaar sinds meer dan 10 jaren. Het is goedgekeurd in meer dan 60 landen voor de behandeling van spasticiteit van het bovenste lidmaat na een beroerte. Niettemin blijven verschillende vragen zonder antwoord. In het bijzonder:

Wat is het beste moment om de behandeling te beginnen?

Hoe lang moet men met de therapie doorgaan?

Wat is het beste interval tussen de injecties? Verandert dat interval over tijd?

De firma erkent het belang van deze vragen maar heeft werkelijk niet veel over de jaren ondernomen om antwoorden te vinden en betere zorg voor de behandeling van spasticiteit te bieden.

#### Referenties

1. Lagalla G et al. Post stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. Am J Phys Med Rehabil 2000;79:377-84.
2. Sommerfeld DK et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004; 35:134-139.
3. Lundström E et al. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first ever-stroke. Eur J Neurol 2008; 15:533-539.
4. Watkins CL et al. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 2002 Aug; 16(5): 515-522.
5. Bakheit et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated cycles. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2004; 75:1558-1561.