



Rekomendacja nr 115/2014

z dnia 5 maja 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox, toksyna
botulinowa typu A, 100 jednostek (900kD), proszek do sporządzania
roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. z proszkiem, we wskazaniu
nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością
mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym,
po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego
oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programu
lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza
(ICD-10: N31)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Botox, toksyna botulinowa typu A, 100 jednostek (900kD), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. z proszkiem, we wskazaniu nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fiolka, kod EAN: 5909990674817 we wskazaniu: nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.

Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów leczenia wnioskowanym produktem do uzyskania poziomu efektywności kosztowej przy największej częstotliwości stosowania (co 6 miesięcy) i dawce przewidzianej w programie lekowym, np. przez odpowiednie skorygowanie instrumentu dzielenia ryzyka.



Skuteczność toksyny botulinowej w zaburzeniach oddawania moczu związana z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego nie budzi wątpliwości. Opublikowane badania wysokiej i umiarkowanej jakości, wskazują, że podawanie toksyny przyczynia się do istotnej poprawy klinicznej, w tym zmniejszenia liczby epizodów nietrzymania moczu, zmniejszenia liczby mikcji oraz poprawy parametrów urodynamicznych.

Międzynarodowe i krajowe wytyczne kliniczne wskazują iniekcje z toksyny botulinowej, jako standardowe leczenie drugiego rzutu w nadreaktywności mięśnia wypieracza w przypadku nieskuteczności leków z grupy cholinolityków (EAU 2013, NICE 2012) lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych.

Stosowanie toksyny botulinowej przy założeniu konieczności ponownej iniekcji leku po 6 miesiącach od pierwszego podania, po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, nie jest efektywne kosztowo.

Biorąc powyższe dane pod uwagę, finansowanie wnioskowanej technologii może być prowadzone po obniżeniu kosztów leczenia do uzyskania efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fiolka, kod EAN: 5909990674817 we wskazaniu: nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w ramach programu lekowego: „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”, wnosi o kategorię dostępności refundacyjnej - lek stosowany w ramach programu lekowego – z deklarowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego; w ramach grupy limitowej „XXXXXXXXXX”
Proponowana cena zbytu netto wynosi XXXXXXXXXX

Problem zdrowotny

Uszkodzenie rdzenia kręgowego, choroby rdzenia kręgowego i ośrodkowego układu nerwowego prowadzą do zaburzeń w procesach gromadzenia i oddawania moczu.

Dysfunkcja pęcherza w uszkodzeniu rdzenia kręgowego – bezpośrednio po urazie występuje tzw. szok rdzeniowy, charakteryzuje go m.in. brak czynności skurczowej pęcherza (arefleksja), utrata czucia i porażenie wiotkie poniżej poziomu uszkodzenia i atonia pęcherza z zatrzymaniem moczu. Do procesów uszkadzających rdzeń kręgowy, powodujących występowanie zaburzeń czynności pęcherza moczowego należą: schorzenia demielinizacyjne (najczęstszą przyczynę stanowi stwardnienie rozsiane), czynniki urazowe, infekcyjne, guzy pierwotne i przerzutowe, wady rozwojowe, malformacje tętniczo-żyłne. W uszkodzeniu rdzenia kręgowego najczęściej występuje hiperrefleksja wypieracza, lecz proces opróżniania pęcherza może być także zaburzony. W przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego powyżej 6 kręgu odcinka piersiowego kręgosłupa (Th6), w trakcie cewnikowania lub pod wpływem przepełnienia pęcherza moczowego bądź odbyticy, może dojść do tzw. dysrefleksji autonomicznej. Jest to zespół objawów stanowiących zagrożenie dla życia pacjenta, spowodowany podrażnieniem receptorów adrenergicznych w szyi pęcherza. Pod wpływem tego podrażnienia dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, występuje również bradykardia, pocenie się i silny ból głowy.

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego u osób z uszkodzeniem rdzenia i ze stwardnieniem rozsianym. Wg ekspertów klinicznych, liczba dorosłych z nietrzymaniem moczu z nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego

poniżej odcinka szyjnego wynosi ok. 10 tys., zaś liczba stabilnych urazów kręgosłupa i hospitalizacji to ok. 3 tys. W przypadku populacji ze stwardnieniem rozsianym to jest to, zdaniem ekspertów, liczba osób ok. 60 tys. z tego ok. 80% może mieć dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, a poważne objawy dotyczące ich dysfunkcji mogą występować u od 2% do 12% leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Preparaty antycholinergiczne należą do pierwszej linii leczenia nadreaktywności wypieracza. Leczenia takiego nie należy jednak rozpoczynać, jeżeli objętość moczu zalegającego po mikcji przekracza 100 ml. W takiej sytuacji konieczne jest uzyskanie poprawy opróżniania pęcherza przed włączeniem leczenia antycholinergicznego. Preparaty z tej grupy mogą także zmniejszać istniejącą zdolność do opróżniania pęcherza. Nie ma leczenia farmakologicznego, które może doprowadzić do przywrócenia prawidłowych mechanizmów opróżniania pęcherza.

Opis wnioskowanego świadczenia

Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona przez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu. Działanie toksyny botulinowej ustępuje zwykle w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową.

Po wstrzyknięciu do mięśnia wypieracza wpływa na neurony dróg eferentnych odpowiedzialnych za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholino. Ponadto może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych.

Oprócz dawki 100 j. w jakiej występuje wnioskowana technologia, dopuszczone do obrotu na terytorium Polski są również: Botox w dawce 200 j. oraz Botox 50 j.

Toksyna botulinowa typu A jest zarejestrowana do stosowania w następujących wskazaniach:

- kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;
- idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);
- ogniskowe przykurcze (spastyczność): nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze; związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;
- leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;
- uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej)
- idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)” obejmują dorosłych pacjentów wykazujących między innymi:

Oceniany produkt leczniczy Botox jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach określonych dwoma programami lekowymi:

- Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy;
- Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Alternatywna technologia medyczna

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, opartych na przeglądzie systematycznym i opublikowanych po 2010 r. dotyczących wytycznych postępowania u pacjentów z neurogenym pęcherzem nadreaktywnym, w tym wytyczne polskie.

Odnalezione wytyczne kliniczne w pierwszej linii leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego rekomendują stosowanie leków antycholinergicznym (wymieniono m.in. następujące substancje czynne: oksybutynina, tolterodyna, trospium, propiweryna).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie toksyny botulinowej typu A (brak wyszczególnienia nazwy handlowej) w drugiej linii leczenia, w przypadku niepowodzenia terapii lekami antycholinergicznymi lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2010 oprócz stosowania toksyny botulinowej typu A rekomendują kapsaicynę i resiniferatoksynę, jednak nie są one w Polsce zarejestrowane.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w populacji pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Ze względu na brak technologii opcjonalnej refundowanej w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia lekami antycholinergicznymi), w analizie klinicznej przyjęto jako komparator placebo (PLC), rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy dotyczą między innymi [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]. Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat istotności klinicznej przyjętych w badaniach [Redacted text] (tzn. nie przedstawił, że są one znaczące klinicznie i stanowią cel terapii) oraz włączył do analizy klinicznej badanie nieopublikowane, co może ograniczać wiarygodność przedstawionych w ramach AKL metaanaliz

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia nietrzymania moczu o podłożu neurogennym za pomocą BTX-A w ramach programu lekowego. Wykonano analizę kosztów użyteczności terapii BTX-A w porównaniu z leczeniem objawowym w horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej (połączonej) perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P),

Populacja docelowa to pacjenci z nietrzymaniem moczu o podłożu neurogennym. Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania terapii BTX-A z leczeniem objawowym pochodzą

Wyniki analizy kosztów-użyteczności sugerują, że terapia BTX-A w porównaniu z leczeniem objawowym wiąże się

W zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego w zapisach dotyczących

[REDAKTOWANE]

[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.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższej skuteczności przedmiotowego leku nad wybranym komparatorem (PLC). W ocenianym wskazaniu nie istnieje alternatywna technologia medyczna finansowana ze środków publicznych.

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 Botox (toksyna botulinowa typu A), w ramach programu lekowego „Leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza” w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014 - 2016) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

[REDAKTOWANE]

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie:

[REDAKTOWANE]

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące założenia dotyczące sposobu leczenia produktem leczniczym Botox:

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

Populację pacjentów (SM – osoby ze stwardnieniem rozsianym; SCI – osoby z uszkodzeniem rdzenia), u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w s

[REDAKTOWANE]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki inkrementalne uzyskane na podstawie modelu Wnioskodawcy, [Redacted] wskazują że objęcie refundacją produktu leczniczego Botox spowoduje

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego w zapisach dotyczących

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przedstawionym projekcie programu wątpliwości budzi proponowana dawka inicjująca, wynosząca 100 j.m. Według charakterystyki produktu leczniczego w leczeniu nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym dawka toksyny botulinowej powinna wynosić 200 j.m. Według ekspertów oraz wytycznych klinicznych, dawka początkowa powinna wynosić 200 j.m., a przy jej nieskuteczności może być zwiększana do 300 j.m.

Ponadto prof. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowa ds. neurologii zaznaczyła, że „...u pacjentów z uszkodzeniem odcinka szyjnego też występują zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych...” stąd, w jej opinii, w projekcie programu sformułowanie „...urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego...” powinno być zmienione na „...po urazach rdzenia kręgowego”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano jako rozwiązanie

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych rekomendujących stosowanie toksyny botulinowej A w neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego (*European Association of Urology*, EAU 2013, NICE 2012, *National Clinical Guideline Centre*, NCGC 2012, *Polskie Towarzystwo Urologiczne*, PTU 2010, *Cetinel at. all* Turcja 2013). Wszystkie wytyczne kliniczne oparte są na przeglądzie systematycznym. Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie toksyny botulinowej typu A (brak wyszczególnienia nazwy handlowej) w II linii leczenia, w przypadku niepowodzenia terapii lekami antycholinergicznymi lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych. Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych postępowania w neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza nie odnosi się do wysokości uszkodzenia rdzenia kręgowego. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia także nazw handlowych stosowanych substancji czynnych, zarówno w odniesieniu do I jak i do kolejnych linii leczenia. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie w I linii leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego leków antycholinergicznymi

(wymieniono m.in. następujące substancje czynne: oksybutynina, tolterodyna, trospium, propiweryna).

Zidentyfikowano 3 rekomendacje finansowe (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* 2012, *Haute Autorité de Santé* 2012 i *Scottish Medicine Consortium* 2013) opowiadające się za finansowaniem toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza u osób ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia poniżej odcinka szyjnego (rekomendacja *Haute Autorité de Santé* 2012 nie określała wysokości uszkodzenia rdzenia) oraz jedną rekomendację odroczoną – *Medical Services Advisory Committee* 2012 / *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* 2012. Przyczyną odroczenia była konieczność uzyskania dodatkowych danych dotyczących m.in. kosztów podania leku, kosztów monitorowania, dodatkowych danych dotyczących przedstawionego modelu ekonomicznego i wartości użyteczności.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.02.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-859/ISU/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Botox, Toksyna botulinowa typu A, 100 jednostek (900kD), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek, 1 fiol. z proszkiem, EAN 5909990674817; we wskazaniu nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, 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 129/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A) (kod EAN: 5909990674817) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A) (kod EAN: 5909990674817) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego BOTOX (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4351-1/2014.