



Opinia Rady Przejrzystości

nr 145/2013 z dnia 27 maja 2013 r.

w sprawie zasadności objęcia refundacją stanu klinicznego: pęcherz neurogenny występujący między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktów leczniczych, które obecnie refundowane są we wskazaniu: Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje objęcie refundacją leczenia pęcherza neurogennego występującego między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktami leczniczymi, które obecnie refundowane są we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym.

Uzasadnienie

Leki przeciw-muskarynowe i antycholinergiczne, w tym solifenacyna i tolterodyna należą do grupy preparatów o udowodnionej naukowo skuteczności i bezpieczeństwie klinicznym. Możliwość przyjmowania ich długoterminowo wpływa pozytywnie na jakość życia chorych i poprawia aktywność zawodową. W większości krajów europejskich stosowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczyło "dokonania analizy i wydania opinii ws. objęcia refundacją stanu klinicznego: pęcherz neurogenny występujący między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktów leczniczych, które obecnie refundowane są w wskazaniu refundacyjnym: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym".

Produkty lecznicze, które obecnie (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 kwietnia 2013) są refundowane w wskazaniu refundacyjnym "zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym", to: Urimper (tolterodini tartras), Uroflow (tolterodini hydrogenotartras) i Vesicare (solifenacini succinas).

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n ust 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Dysfunkcja neurogenna pęcherza (pęcherz neurogenny) jest wynikiem wad wrodzonych, schorzeń oraz urazów układu nerwowego powodujących uszkodzenie ośrodków regulujących czynność pęcherza i cewki moczowej lub przerwanie ciągłości szlaków nerwowych. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania. Do najczęstszych przyczyn



można zaliczyć: wady dysraficzne (przepuklina oponowo-rdzeniowa, tłuszczak okolicy lędźwiowo-krzyżowej), zespół zakotwiczenia struny grzbietowej (ang. tethered cord syndrom), zapalenia, urazy, guzy rdzenia kręgowego oraz mózgu, mózgowie porażenie dziecięce, choroby demielinizacyjne, metaboliczne, choroba Parkinsona, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, operacje w obrębie miednicy małej.

Wyróżnia się trzy zasadnicze objawy pęcherza neurogennego: nietrzymanie moczu, trudności w opróżnianiu pęcherza i zaburzenia czucia pęcherzowego. Natomiast zmienność nasilenia, współwystępowanie objawów w różnych konstelacjach oraz obecność objawów towarzyszących powoduje, że każdy pacjent z pęcherzem neurogennym jest inny i wymaga specjalistycznej diagnostyki.

Opis ocenianego świadczenia

Tolterodyna jest in vivo agonistą kompetencyjnym receptorów muskarynowych o większym wybiórczym działaniu na pęcherz moczowy niż na ślinianki. Jeden z metabolitów tolterodyny (pochodna 5-hydroksymetylowa) wykazuje profil farmakologiczny zbliżony do związku macierzystego. Metabolit ten ma znaczący udział w działaniu leczniczym u pacjentów z nasilonym metabolizmem leku.

Solifenacyna jest kompetencyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wskazują, że solifenacyna jest kompetencyjnym inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Świadczenia alternatywne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych we wskazaniu pęcherz neurogeny należą leki przeciwmuskarynowe, m. in.: oksybutynina, trospium, daryfenacyna.

Spośród ww. leków, jedynie substancja czynna oksybutynina (Ditropan®, Driptane®) jest refundowana. Zakres wskazań refundacyjnych obejmuje stwardnienie rozsiane.

Skuteczność

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności substancji solifenacyna (preparat Vesicare®) i tolterodyna (preparaty Urimper®, Uroflow®) u pacjentów z neurogenną dysfunkcją pęcherza moczowego.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 publikacje, które spełniły kryteria włączenia do analizy, w tym:

- Madhuvrata 2012 – przegląd systematyczny oraz metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego dotycząca oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków antycholinergicznym w leczeniu pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza. Ostatecznie do przeglądu włączono 16 RCT (n=960) porównujących: leki antycholinergiczne i placebo (8 RCT), jeden lek antycholinergiczny z innym (5 RCT), różne dawki i rodzaje tego samego leku antycholinergicznego (5 RCT), różne drogi podawania tego samego leku antycholinergicznego (3 RCT). Metaanaliza wykazała, że w porównaniu z placebo, terapia lekami antycholinergicznymi u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (NDO, neurogenic detrusor overactivity) charakteryzuje się wyższą skutecznością (leki antycholinergiczne 63% vs placebo 22% w 2. tyg. obserwacji [RR=2,80 (95% CI: 1,64; 4,77)]. Z kolei nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy lekami antycholinergicznymi stosowanymi w różnych dawkach i w różnych drogach podania. Leczenie antycholinergiczne było związane z redukcją maksymalnego ciśnienia wypieracza, co w późniejszej perspektywie może być korzystne dla funkcji nerek.
- Watanabe 2010 – badanie obserwacyjne jednoramienne (46 chorych) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolterodyny u pacjentów z pęcherzem neurogennym.

Po zastosowaniu tolterodyny pojemność pęcherza w stosunku do wartości wyjściowej wzrosła o 36,8 ml ($p=0,0402$), a maksymalna pojemność pęcherza o 82,3 ml ($p<0,0001$). Maksymalna pojemność pęcherza wzrosła po zastosowaniu tolterodyny o >50 ml u 19 pacjentów (49%). Spośród wszystkich pacjentów z nadreaktywnością wypieracza (DO, detrusor overactivity) ($n=32$), objawy choroby całkowicie zniknęły u 3 pacjentów (9%), przy istotnym wzroście maksymalnej pojemności pęcherza ($p=0,0011$). W wyniku stosowania tolterodyny pojemność pęcherza przy pierwszym skurczu mimowolnym istotnie wzrosła średnio o 63,6 ml ($p=0,0009$), natomiast amplituda DO istotnie zmalała średnio o 16,1 ml ($p=0,0025$).

- Reddy 2008 – badanie obserwacyjne jednoramienne (30 chorych) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego (≥ 12 miesięcy) stosowania tolterodyny u dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza ($n=30$). Rzeczywista pojemność cystometryczna pęcherza znacznie wzrosła w pierwszym miesiącu leczenia u niemowląt i dzieci w wieku od 6 mies. do 4 lat oraz u dzieci w wieku 5-10 lat, z kolei nie wzrosła u osób w wieku 11-16 lat. Poprawa utrzymywała się przez 12 miesięcy w przypadku leczenia tolterodyną. Wzrost ciśnienia do pierwszego skurczu wypieracza >10 cm H₂O, obserwowany na początku badania (12-tydz.), był utrzymywany w okresie 12 mies. obserwacji w przypadku wszystkich pacjentów (wszystkie grupy wiekowe): średnia objętość wynosiła 51,3 (SD=61,9) ml na początku badania, 75,0 (93,9) ml w 1 miesiącu oraz 64,3 (59,3) ml w 12 miesiącu. Pojemność pęcherza była większa w 1 i 12 mies. w porównaniu ze stanem wyjściowym u wszystkich pacjentów, 125,2 (84,7) ml na początku badania; 169,3 (104,3) ml w 1. mies. i 169,6 (103,5) ml w 12. mies. Wartość ciśnienia wycieku spowodowanego niekontrolowanym skurczem wypieracza, bez udziału ciśnienia śródbrzusznego (DLPP, ang. Detrusor Leak Point Pressure) w przypadku wszystkich pacjentów była niezmienna i zbliżona do wartości zapisanych na koniec 12-tyg. prób; średnia wartość ciśnienia wyniosła 41,8 (18,7) cm H₂O na początku badania; 54,1 (36,3) cm H₂O w 1. mies. i 45,4 (25,6) cm H₂O w 12. mies. Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin zmniejszyła się w każdej grupie wiekowej, z dalszą poprawą w czasie u wszystkich pacjentów. Średnia liczba cewnikowań w ciągu 24 godz. charakteryzowała się tendencją spadkową u wszystkich badanych, z 4,7 (1,2) na początku badania do 4,4 (1,2) w 12. mies.
- Horstmann 2006 – badanie obserwacyjne (21 chorych) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dwóch leków antymuskarynowych: tolterodyny i tropsium (podawanych w podwójnej dawce w porównaniu do zalecanej przez producenta leku dawki standardowej) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza ($n=21$). Średnia pojemność pęcherza zwiększyła się z 202 ± 68 do 332 ± 63 ml ($p<0,001$). Pojemność cystometryczna zwiększyła się z 290 ± 56 do 453 ± 63 ml ($p<0,001$). Maksymalne ciśnienie wypieracza spadło z 60 do 47 cm H₂O ($p<0,05$). W obu grupach wyniki potwierdzają zwiększoną efektywność podwójnego dawkowania leków antymuskarynowych. U 10 pacjentów leczonych tropsium, średnia objętość pęcherza zwiększyła się z 177 ± 63 do 314 ± 59 ml ($p<0,05$). Pojemność cystometryczna zwiększyła się z 271 ± 44 do 430 ± 51 ml ($p<0,005$). Maksymalne ciśnienie wypieracza spadło z 66 do 51 cm H₂O ($p<0,05$). W przypadku 11 pacjentów leczonych tolterodyną badania wykazały nieco lepszą skuteczność leczenia w porównaniu do tropsium. Średnia objętość pęcherza zwiększyła się z 225 ± 68 do 350 ± 38 ml ($p<0,05$). Pojemność pęcherza zwiększyła się z 308 ± 61 do 480 ± 65 ml ($p<0,001$). Średnie maksymalne ciśnienie wypieracza spadło z 54 do 43 cm H₂O ($p<0,05$).

Bezpieczeństwo stosowania

Madhuvrata 2012 – wykazano i.s. wyższą częstość epizodów suchości w jamie ustnej w grupie leków antycholinergicznym w porównaniu z placebo [RR=4,23 (95%CI: 1,85; 9,67)] (leki antycholinergiczne 32% vs placebo 7%). Ponadto nie było i.s. różnicy w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (takich jak: zaparcia, nudności, zaburzenia wzroku, zmęczenie, bóle głowy/zawroty głowy, zwiększona częstość akcji serca). Nie stwierdzono i.s. różnicy w wycofywaniu z badania z powodu zdarzeń niepożądanych między analizowanymi grupami [RR=4,42 (95%CI: 0,53; 36,61)] (leki antycholinergiczne 8% vs placebo 2%).

Watanabe 2010 – działania niepożądane odnotowano u czterech spośród 39 pacjentów (9%): suchość w jamie ustnej u 3 pacjentów, zaparcia u jednego pacjenta. Jednakże ze względu na łagodną ich postać, pacjenci mogli kontynuować leczenie.

Reddy 2008 – tolterodyna była ogólnie dobrze tolerowana. Tylko w jednym przypadku (9-letnia dziewczynka) wstrzymano leczenie z powodu łagodnego nasilenia objawów choroby (nietrzymanie moczu). Dwadzieścia dziewięć z 30 pacjentów (97%) doświadczyło jednego lub więcej zdarzeń niepożądanych, z najwyższą częstością występowania wśród najmłodszych pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym wśród wszystkich pacjentów były infekcje (77%, 23/30), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (40%, 12/30) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (30%, 9/30) – żaden z epizodów nie był bezpośrednio związany z leczeniem. Raportowano siedem związanych z leczeniem działań niepożądanych (w 3 przypadkach zaparcia oraz po 1 przypadku z umiarkowanym nasileniem: nietrzymanie stolca, suchości w jamie ustnej, łagodnych bólów głowy i niewielkiego przyrostu wagi).

Horstmann 2006 – u niektórych pacjentów wystąpiły łagodne działania niepożądane. Suchość w jamie ustnej stwierdzono u dwóch pacjentów leczonych tropsium i u jednego pacjenta leczonego tolterodyną. Dysopię odnotowano w jednym przypadku, podobnie jak suchość skóry. Pomimo wystąpienia działań niepożądanych u badanych pacjentów, zdecydowano się na kontynuację leczenia ze względu na korzystny stosunek efektów leczenia w stosunku do działań niepożądanych. Ponadto nie odnotowano działań niepożądanych wpływających na ośrodkowy układ nerwowy.

URPL – Informacje z ChPL

Solifenacyna – może powodować cholinolityczne działania niepożądane (DN), na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych DN jest zależna od dawki. Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną było uczucie suchości w jamie ustnej. Objaw ten występował u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg bursztynianu solifenacyny raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg bursztynianu solifenacyny raz na dobę i u 4% pacjentów przyjmujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i sporadycznie było przyczyną przerwania terapii.

Tolterodyna – może powodować łagodne do umiarkowanego działanie przeciwmuskarynowe, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność oraz zmniejszone wydzielanie łez. Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z tolterodyną oraz zebranych po wprowadzeniu tolterodyny do sprzedaży – najczęściej zgłaszanym DN w przypadku leku Urimper – była suchość w jamie ustnej, która występowała u 23,4% pacjentów leczonych tolterodyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu i u 7,7% pacjentów otrzymujących placebo; w przypadku leku Uroflow – była suchość w jamie ustnej występująca u 35% pacjentów leczonych tolterodyną oraz u 10% otrzymujących placebo.

FDA – informacje z komunikatów i ostrzeżeń oraz badań klinicznych

Solifenacyna – obserwowane działania niepożądane: osłabienie mięśniowe, jaskra, zaburzenia żołądka i jelit, choroba refluksowa przełyku i niedrożność jelit, zaburzenia układu oddechowego i śródpiersia, zaburzenia funkcji wątroby w większości charakteryzujące się nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych (AST, ALT, GGT), niewydolność nerek, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie apetytu, hiperkaliemia, złuszczające zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy

Tolterodyna – obserwowano działania niepożądane obejmujące: zawroty głowy i senność. We wrześniu 2011 FDA wydała ostrzeżenie, informując o występowaniu po pierwszej dawce lub kolejnych, reakcji anafilaktycznych i obrzęków naczyń nerwowych wymagających hospitalizacji i leczenia. W przypadku wystąpienia trudności w oddychaniu, obturacji górnych dróg oddechowych lub spadku ciśnienia krwi zalecono przerwanie leczenia. Dodatkowo, dane pochodzące z nadzoru post-marketingowego wskazały na występowanie anafilaksji i obrzęku naczyń nerwowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wydatków związanych z finansowaniem produktów Vesicare, Uroflow, Urimper we wskazaniu: pęcherz neurogeny występujący między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa i choroby Parkinsona.

Scenariusz podstawowy

W przypadku rozszerzenia refundacji na leczenie pęcherza neurogenego występującego w przebiegu urazów kręgosłupa i choroby Parkinsona produktem leczniczym Vesicare, Uroflow,

Urimper, populacja leczonych wyniesie 766 - 1 073 (urazy kręgosłupa) i 41 322 – 85 399 (choroba Parkinsona), a dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wyniosą 4,1 mln PLN w 1 roku, 2 roku i 3 roku, natomiast dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ + pacjent wyniosą 9,8 mln PLN w 1 roku, 2 roku i 3 roku.

Scenariusz maksymalny

W przypadku rozszerzenia refundacji na leczenia pęcherza neurogennego występującego w przebiegu urazów kręgosłupa i choroby Parkinsona produktem leczniczym Vesicare, Uroflow, Urimper, populacja leczonych wyniesie 768 - 1 075 (urazy kręgosłupa) i 41 392 – 85 544 (choroba Parkinsona), a dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wyniosą 28,2 mln PLN w 1 roku, 2 roku i 3 roku, natomiast dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ + pacjent wyniosą 67,6 mln PLN w 1 roku, 2 roku i 3 roku.

Prawie siedmiokrotna różnica w dodatkowych wydatkach z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent między scenariuszem podstawowym i scenariuszem maksymalnym, wynika przede wszystkim z przyjęcia różnych wartości dla następujących parametrów:

- odsetek pacjentów z chorobą Parkinsona z nietrzymaniem moczu i parciem nagłym – w scenariuszu podstawowym wynosi 45%, natomiast w scenariuszu maksymalnym 93%
- wartość compliance - w scenariuszu podstawowym wynosi 30%, natomiast w scenariuszu maksymalnym 100%.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących stosowania substancji czynnych solifenacyna i tolterodyna w leczeniu pęcherza neurogennego/pęcherza nadreaktywnego. Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych i 7 rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje kliniczne były pozytywne, natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 3 były pozytywne (HAS 2009, SMC 2005, MTRAC 2004), 3 pozytywne z ograniczeniami (PBAC 2010, CADTH 2009, PTAC 2007 – dopuszczono finansowanie w przypadku niezadowalającej odpowiedzi bądź nietolerancji oksybutyniny), 1 negatywna (Ontario 2011 – brak istotnych klinicznie korzyści oraz obawa ciężkich działań niepożądanych u pacjentów w starszym wieku). Wszystkie rekomendacje refundacyjne odnosiły się do solifenacyny, natomiast nie odnaleziono żadnej rekomendacji dla tolterodyny.

Dodatkowe uwagi Rady

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Opinię Rady Przejrzystości wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-434-1/2013 „Analiza w sprawie zasadności objęcia refundacją stanu klinicznego: pęcherz neurogenny występujący między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktów leczniczych, które obecnie refundowane są we wskazaniu: Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym”, maj 2013 r.