



Rekomendacja nr 41/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10:G43)”.

Istniejące dowody przemawiają za niewielką efektywnością kliniczną leku. Jego stosowanie zmniejsza czas trwania bólów głowy o 2-3 dni w miesiącu w stosunku do placebo. W dwóch punktach końcowych, tj. częstości przyjmowania leków przeciwbólowych oraz odsetku pacjentów zaprzestających terapii, nie wykazano przewagi toksyny botulinowej vs. placebo. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowany instrument podziału ryzyka nie jest precyzyjny i dotyczy innego wskazania.

Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”, z deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta: [redacted], z proponowaną ceną zbytu netto [redacted]. Wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka.



Problem zdrowotny

Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną manifestującą się napadami o charakterystycznej symptomatologii – epizodom bólów głowy towarzyszą objawy określone jako wegetatywne: nudności, wymioty, nadwrażliwość na czynniki zewnętrzne. Za nadmierną reaktywność neuronów, powodującą bóle migrenowe, odpowiadają czynniki genetyczne, jednak na ostateczną manifestację choroby wpływa również fenotyp. Zapadalność na tę chorobę w okresie roku wynosi około 13% i jest wyższa u kobiet. U pacjentów stwierdza się zwykle dysfunkcję neuropsychologiczną, a czasami dochodzi do wystąpienia przemijających neurologicznych objawów ogniskowych. W ostrej migrenie charakterystyczne objawy kliniczne są bardzo podobne, co jest warunkowane między mechanizmami leżącymi u ich podstawy. Wiele badań wskazuje na nadmierną reaktywność ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomicznych, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki.

Opis wnioskowanego świadczenia

Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholinę w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholinę 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 acetylocholinę, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu

Przewlekła migrena

Produkt BOTOX blokuje uwalnianie neuroprzekaźników związanych z powstawaniem bólu. Przedkliniczne i kliniczne badania farmakodynamiczne wskazują, że przypuszczalny mechanizm profilaktyki bólu głowy polega na blokowaniu sygnałów obwodowych do ośrodkowego układu nerwowego, co hamuje uwrażliwienie ośrodkowe. W dwóch badaniach klinicznych fazy 3 przebadano pacjentów z przewlekłą migreną niestosujących jednocześnie innej metody zapobiegania bólom głowy, u których w ciągu 28 dni przed badaniem wystąpiły przynajmniej 4 epizody i ≥ 15 dni z bólem głowy trwający (trwającym co najmniej 4 godziny) a w 50% przypadków określono je jako migrenę/prawdopodobną migrenę. Pacjenci mogli stosować leki doraźne do leczenia ostrego bólu. 66% pacjentów nadużywało leków doraźnych podczas okresu wstępnego. W wyniku stosowania produktu BOTOX co 12 tygodni w 2. cyklu fazy podwójnie ślepej próbą obserwowano statystycznie znamienne korzyści w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo w następujących parametrach: średnia liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy, średnia liczba dni z migreną /prawdopodobną migreną, całkowita liczba godzin bólu głowy w dniach wystąpienia bólu oraz średnia liczba epizodów bólu głowy. Odsetek pacjentów z 50% redukcją liczby dni, w których wystąpił ból głowy, wynosił 47% w przypadku produktu BOTOX i 35% w przypadku placebo ($p < 0,001$). Funkcjonowanie pacjentów i ogólna jakość życia uległy znaczącej poprawie ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo, co wykazano za pomocą testu Headache Impact Test (HIT-6).

Wnioskowane wskazanie to profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (bóle głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania:

- Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;
- Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);
- Ogniskowe przykurcze (spastyczność):

- związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;
 - nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;
- 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)
- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.

Prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej opiera się na definicji i kryteriach rozpoznania migreny przewlekłej według ICHD-3 beta (International Classification of Headache Disorders), tj.:

Kryteria diagnostyczne migreny przewlekłej

Bóle głowy podobne do bólu głowy typu napięciowego lub migreny > 15 dni w miesiącu przez > 3 miesiące, i spełniające kryteria B i C; Występujące u pacjenta, który miał co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D dla migreny bez aury lub kryteria B i C dla migreny z aurą; Przez minimum 8 dni w miesiącu przez > 3 miesiące spełniające którekolwiek z następujących: Kryteria C i D dla migreny bez aury; Kryteria B i C dla migreny z aurą; Przekonanie pacjenta, że bóle głowy na początku były migreną i ustępowały po tryptanach lub pochodnych ergotaminy. Bóle nie spełniają lepiej kryteriów żadnych innych sklasyfikowanych bólów głowy ICHD-3.

Kryteria diagnostyczne migreny bez aury

Co najmniej pięć napadów spełniających kryteria B-D; Ból głowy nieleczony lub nieskutecznie leczony trwający 4-72 godziny; Ból głowy posiadający co najmniej 2 z następujących 4 cech charakterystycznych: jednostronna lokalizacja, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie nasilenie, nasilenie się bólu podczas zwykłej aktywności fizycznej lub ból powodujący unikanie zwykłej aktywności fizycznej (np. spacerowanie, chodzenie po schodach); W czasie bólu głowy występuje dodatkowo przynajmniej 1 z objawów towarzyszących: nudności lub wymioty, światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięki; Bóle nie spełniają kryteriów żadnych innych sklasyfikowanych bólów głowy ICHD-3.

Kryteria diagnostyczne migreny z aurą

Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C. Stwierdza się przynajmniej jeden w pełni odwracalny objaw aury: objawy wzrokowe, objawy czuciowe, objawy ruchowe, zaburzenia mowy lub języka, objawy ogniskowe z pnia mózgu,

zaburzenia funkcji siatkówki. Aura posiada co najmniej 2 z następujących 4 cech: co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo lub dwa lub więcej objawów aury pojawia się kolejno po sobie, każdy objaw aury trwa 5-60 minut, co najmniej jeden objaw aury jest jednostronny, ból głowy towarzyszy aurze lub pojawia się w ciągu 60 minut od wystąpienia aury; Bóle nie spełniają lepiej kryteriów żadnych innych sklasyfikowanych bólów głowy ICHD-3 i zostały wykluczone przemijające ataki niedokrwienne (TIA).

- udokumentowane 3 próby leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:

leków przeciwpadaczkowych (topiramata, kwas walproinowy – ze względu na różny mechanizm działania tych leków w dwóch próbach można zastosować kolejno jeden i drugi), przeciwdepresyjnych (amitryptylina),

β -blokerów (metoprolol, propranolol), zgodnie z zalecanymi przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence) lub EFNS (European Federation of Neurological Societies) dawkami w tym wskazaniu i przez okres odpowiedni do stwierdzenia braku skuteczności tj. nie krócej niż 3 miesiące dla jednej terapii.

Minimalny okres farmakologicznego leczenia profilaktycznego co najmniej 2 lekami przez okres 6 miesięcy.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych muszą być one odnotowane w historii choroby pacjenta.

W przypadku niepowodzenia leczenia jednym z wymienionych wyżej leków przeciwpadaczkowych można zastosować drugi z nich ze względu na odmienny mechanizm działania i traktować to jako kolejną oddzielną próbę terapeutyczną.

W przypadku niepowodzenia po jednym beta-blokerze, stosowanie drugiego nie jest konieczne, choć jest dopuszczalne, ale będzie to traktowane jako ta sama próba terapeutyczna.

Jeżeli pacjent nadużywa leków to nie jest włączany do programu.

Alternatywna technologia medyczna

European Federation of Neurological Societies rekomenduje stosowanie topiramatu, jako skutecznego preparatu stosowanego w profilaktyce migreny. ISSH rekomenduje leki przeciwpadaczkowe: Walproinian sodu i topiramat, które są lekami pierwszego wyboru w leczeniu częstych ataków migreny, przewlekłej migreny, z objawami i bez objawów nadużywania leków a także w przypadku współistniejącej padaczki. SIGN zaleca u pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, topiramat (50-200 mg/dzień) i gabapentyna (1200 -2400 mg/dzień) w celu zmniejszenia częstości i nasilenia bólu głowy.

Skuteczność kliniczna



Z uwagi na zastosowanie wnioskowanej technologii, jako czwartej linii leczenia przewlekłej migreny, wnioskodawca nie zastosował w analizie klinicznej żadnego z komparatorów lekowych. W analizie klinicznej terapia Botoxem z





Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania



Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Botox

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>50%) były biegunka, łysienie i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE (wersja 3.) (>10%) były neutropenia, gorączka

neutropeniczna i leukopenia a najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej profilaktyki migreny przewlekłej za pomocą toksyny botulinowej typu A (BOTOX, Allergan) w ramach programu lekowego.

[Redacted]

Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) zostały uwzględniane w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[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.)

Z uwagi na zastosowanie wnioskowanej technologii, jako czwartej linii leczenia przewlekłej migreny, w analizie klinicznej terapia Botoxem z [REDAKTOWANE].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®, Allergan) w profilaktyce migreny przewlekłej w ramach programu lekowego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowana na [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii.

Ponadto, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. W oparciu o wskazania kliniczne powinno się stosować najmniejsze skuteczne dawki leku, zachowując możliwe najdłuższe odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, co należałoby doprecyzować w opisie programu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych. Rekomendacje kliniczne autorstwa The National Institute for Clinical Excellence, Italian Society for the Study of Headaches, British Association for the Study of Headache i Canadian Headache Society reprezentowały pozytywne stanowisko odnośnie stosowania toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Canadian Medical Association i European Headache Federation wyraziły w swoich rekomendacjach negatywną opinię na temat skuteczności i zasadności stosowania toksyny botulinowej w przewlekłej migrenie. W rekomendacjach autorstwa European Federation of Neurological Societies i American Headache Society/American Academy of Neurology brak jest zaleceń odnośnie preparatu Botox we wnioskowanym wskazaniu, jednakże autorzy powołują się na badania świadczące o skuteczności toksyny botulinowej typu A we wspomnianym zastosowaniu. Dodatkowo, w rekomendacjach AHS/AAN jako istotny fakt, przedstawione jest pozytywne stanowisko FDA w kwestii zatwierdzenia preparatu Botox w leczeniu przewlekłej migreny w USA.

Dodatkowo odnaleziono 4 rekomendacje finansowe. Organizacje NICE i PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny. Z kolei The NHS North East Treatment Advisory Group i MSAC wydały negatywną opinię, uzasadniając ją brakiem wystarczających klinicznych i ekonomicznych dowodów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.11.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-260/BRB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43, 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 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”. Analiza weryfikacyjna: Nr: AOTM-DS-4351-9/2013.