

Rekomendacja nr 66/2021

z dnia 10 czerwca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej

z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909990674817, proponowana cena zbytu netto wynosi

we wskazaniu: w ramach programu lekowego Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, które opierają się głównie na wynikach randomizowanych badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2. Po 2 podaniach leku, u pacjentów uzyskano istotną odpowiedź na leczenie, która obejmowała, m.in.: zmniejszenie dotychczasowej liczby dni z bólem głowy, zmniejszenie liczby dni z migreną, zmianę charakteru choroby z postaci przewlekłej na epizodyczną, czy zmniejszenie nasilenia odczuwanego bólu głowy. Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych przez pacjentów występowała przez znacznie mniejszą liczbę dni. Zmniejszyła się także częstość przyjmowania tryptanów.

Wyniki zaobserwowane w fazie przedłużonej badań (po 5 podaniach) wskazywały na dalszą poprawę ocenianych parametrów,

Pacjenci, u których zastosowano BTX, wykazywali poprawę jakości życia, którą zmierzono przy pomocy formularzy HIT-6 (ang. Headache Impact Test-6) oraz MSQ (ang. Migraine Specific Questionnaire), również w aspekcie aktywności społecznej oraz związanej z pracą.

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne leczenia migreny wiążą się z intensywnym schematem dawkowania (przyjmowanie preparatów codziennie w wysokich dawkach i przez długi okres czasu) oraz licznymi objawami niepożądanymi, które zdaniem ekspertów, często prowadzą do przerwania leczenia przez chorych. Należy również zwrócić uwagę na aspekt bezpieczeństwa, wiążący się z koniecznością stosowania metod antykoncepcji podczas terapii kwasem walproinowym lub topiramatem u kobiet w wieku rozrodczym, co jest istotne dla osób planujących posiadanie dzieci.

Mając na uwadze powyższe, zasadnym wydaje się umożliwienie dostępu do wnioskowanej terapii osobom spełniającym kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, stosowanie produktu leczniczego Botox jest

Zgodnie z powyższym, wnioskowana technologia

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałoby się

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności oraz kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej.

Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, sugeruje się, aby w projekcie programu lekowego uwzględniono konieczność prowadzenia leczenia przez lekarzy specjalistów w ośrodkach, które mają doświadczenie w leczeniu bólów głowy toksyną botulinową oraz dostęp do technik detoksykacji, gdyby wystąpiła potrzeba ich przeprowadzenia, np. przed lub w trakcie terapii.

Uwzględniono również odnalezione pozytywne rekomendacje refundacyjne, które wskazują na możliwość stosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej po niepowodzeniu terapii ≥ 3 doustnymi lekami, pod warunkiem m.in. uzyskania u pacjentów określonej odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, lek Botox jest obecnie refundowany w UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Mając na względzie powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji sugeruje

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05909990674817, proponowana cena zbytu netto wynosi

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

Problem zdrowotny

G43 - Migrena

Migrena jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące czynności przewodu pokarmowego.

Migrenę o charakterze przewlekłym można rozpoznać u chorego mającego ból głowy ≥ 15 dni w miesiącu przez kolejne ≥ 3 miesiące, jeżeli ≥ 8 dni w każdym miesiącu ból głowy spełnia kryteria migreny bez aury lub z aurą, albo ból głowy w ocenie pacjenta ma charakter migrenowy i ustępuje po przyjęciu tryptanu lub alkaloidów sporyszu. Migrenę przewlekłą musiało poprzedzić ≥ 5 napadów migreny bez aury lub z aurą.

W większości przypadków migrena jest chorobą trwającą przez całe życie, a jej całkowite wyleczenie nie jest możliwe, przy czym zdarzają się dłuższe okresy remisji. Celem leczenia chorych na migrenę jest przede wszystkim zwalczanie lub złagodzenie bólu oraz ewentualnych objawów towarzyszących, jak nudności i wymioty oraz zapobieganie nawrotom dolegliwości bólowych.

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ok. 4%, następnie zwiększa się do 35 roku życia, szybciej u płci żeńskiej niż męskiej. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30%).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej za komparator dla wnioskowanej technologii uznano leczenie BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające), czyli leczenie objawowe choroby.

W Polsce substancją czynną finansowaną ze środków publicznych w profilaktyce migreny jest amitryptylina. Jednakże wnioskowana terapia ma być stosowana po niepowodzeniu lub niemożności leczenia tym lekiem oraz kwasem walproinowym i topiramatem.

Dostępność do terapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych dla CGRP (peptyd związany z genem kalcytoniną, ang. calcitonin gene-related peptide) i jego receptora, jest ograniczona, m.in. ze względu na brak refundacji wspomnianej terapii.

Mając na uwadze powyższe wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Botox jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- Zaburzenia neurologiczne:
 - Ogniskowa spastyczność związana z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych.

- Ogniskowa spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.
- Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze.
- Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie.
- Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna).
- Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (bóle głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).
- Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:
 - Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.
 - 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.
- Zaburzenia skóry i jej przydatków:
 - Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
 - Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek: - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) i (lub), - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub), - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania oceniające skuteczność toksyny botulinowej typu A i leczenia wspomagającego (BTX+BSC) w porównaniu z placebo i możliwością stosowania leczenia wspomagającego (PLC+BSC).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z badań klinicznych:

- PREEMPT 1 (BTX+BSC vs PLC+BSC) (16 publikacji - publikacje główne Aurora 2010, Aurora 2011, Dodick 2010) - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów z migreną przewlekłą
Okres obserwacji: 56 tyg. (24 tyg. faza podwójnie zaślepienia + 36 tyg. faza przedłużona).
Liczba pacjentów: 679
 - grupa BTX+BSC: 341
 - grupa PLC+BSC: 338
- PREEMPT 2 (BTX+BSC vs PLC+BSC) (16 publikacji - publikacje główne Diener 2010, Aurora 2011, Dodick 2010) - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów z migreną przewlekłą
Okres obserwacji: 56 tyg. (24 tyg. faza podwójnie zaślepienia + 36 tyg. faza przedłużona)
Liczba pacjentów: 705
 - grupa BTX+BSC: 347
 - grupa PLC+BSC: 358

oraz badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real world data):

- Aicua-Rapun 2016 (BTX) (2 publikacje) – jednoramienne, retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (seria przypadków)
Okres obserwacji: średnia liczba cykli BTX 7,6 (zakres 5-13). Liczba pacjentów: 115
- Andreou 2018 (BTX) – jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków)
Okres obserwacji: od 2 do ≥ 13 cykli BTX (6 do > 36 mies.). Liczba pacjentów: 200
- Guerzoni 2017 (BTX) – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków)
Okres obserwacji: 7–13 cykli BTX (18–36 mies.). Liczba pacjentów: 90
- Stark 2019 (BTX) – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków).
Okres obserwacji: 26 tyg. (12–83 tyg.), 60 tyg. (23–251 tyg.). Liczba pacjentów: 211

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono również 6 opracowań wtórnych [Jabbari 2011 (1 publikacja), Jackson 2012 (2 publikacje), Shamilyan 2013 (1 publikacja), Bruloy 2019 (3 publikacje), Herd 2019 (6 publikacji), Shen 2020 (1 publikacja)] dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BTX w terapii pacjentów z migreną przewlekłą.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniu PREEMPT 2 ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich analizowanych domenach, natomiast w przypadku badania PREEMPT 1 odnotowano pewne zastrzeżenia dotyczące ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji.

Ocenę jakości włączonych badań jednoramiennych przeprowadzono przy pomocy skali NICE:

- Aicua-Rapun 2016 – 4/8 punktów
- Andreou 2018 – 6/8 punktów
- Guerzoni 2017 - 4/8 punktów
- Stark 2019 - 5/8 punktów

Ocenę jakości włączonych opracowań wtórnych oceniono w skali AMSTAR II:

- Jackson 2012: przegląd niskiej jakości,
- Jabbri 2011: przegląd krytycznie niskiej jakości,
- Shen 2020: przegląd wysokiej jakości,
- Herd 2018: przegląd krytycznie niskiej jakości,
- Bruloy 2019: przegląd krytycznie niskiej jakości,
- Shamilyan 2013: przegląd wysokiej jakości

Skuteczność kliniczna

Porównanie BTX+BSC vs PLC+BSC (badania PREEMPT 1 i PREEMPT 2)

W populacji ogólnej różnice istotne statystycznie na korzyść BTX+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano w ocenie:

- zmniejszenia liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej (MD= -1,8; [95%CI: -2,52; -1,13]);
- zmniejszenia liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej (MD=-0,3; [95%CI: -1,17; -0,17]);
- zmniejszenia liczby dni z migreną względem wartości początkowej (MD= -2,0; [95%CI: -2,67; -1,27]);
- zmniejszenia liczby epizodów migreny względem wartości początkowej (MD= -0,4; [95%CI: 1,20; -0,23]);
- zmniejszenia liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej (MD= -1,9; [95%CI: -2,62; -1,26]);
- zmniejszenia liczby dni z ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej (MD= -1,5; [bd]);
- zmniejszenia łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej (MD= -39,2; [95%CI: -48,40; -21,04])
- zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ względem wartości początkowej
- zmniejszenia liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej (RR=1,32; [1,17; 1,49], NNT = 9 [6; 15])
- zmniejszenia łącznej liczby godzin z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej (RR=1,29 [1,15; 1,45], NNT = 9 [7; 17])
- częstszej transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną (RR=1,14 [1,02; 1,27], NNT = 16 [9; 81])
- rzadszej klasyfikacji przeciętnego bólu głowy jako ciężkiego (RR=0,46 [0,29; 0,73], NNT = 25 [16; 58])
- zmniejszenia liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych względem wartości początkowej
- zmniejszenia częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej.

W podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia, uzyskane wyniki są spójne z wynikami dla populacji ogólnej. Istotnie statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej zaobserwowano po 2 cyklach leczenia w grupie otrzymującej BTX + BSC względem grupy PLC + BSC.

Po zastosowaniu większej liczby podań BTX w przedłużonej fazie badań (5 cykli BTX) zaobserwowano pogłębienie odpowiedzi na leczenie na podstawie dalszych zmian (poprawy) wszystkich ocenianych parametrów.

Jakość życia

Została zmierzona przy wykorzystaniu kwestionariusza

- HIT-6 (ang. Headache Impact Test-6 – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ))

oraz

- MSQ (ang. Migraine Specific Questionnaire – wynik w zakresie 0 (brak objawów) do 100 (objawy występują cały czas)).

Istotnie statystyczną przewagę w grupie BTX + BSC względem PLC + BSC zaobserwowano dla:

- rzadziej występującego ciężkiego upośledzenia jakości życia (HIT-6: ≥ 60 pkt)
- częstszej istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem HIT-6
- poprawy aktywności społecznej i związanej z pracą mierzonej kwestionariuszem MSQ
- częstszego istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej jeden stopień.

Skuteczność praktyczna

Ocena skuteczności BTX (badania Andreou 2018, Stark 2019, Aicua-Rapun 2016 oraz Guerzoni 2017)

Uzyskano istotnie statystycznie:

- zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej (badania Andreou 2018 i Stark 2019)
- zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej (badania Andreou 2018 i Stark 2019)
- zmniejszenie liczby dni z ciężkim bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej (badanie Stark 2019)
- zwiększenie liczby dni wolnych od bólu głowy (badanie Andreou 2018).

U pacjentów po zastosowaniu BTX zaobserwowano również:

- zmniejszenie liczby dni w miesiącu, podczas których pacjenci stosowali leki przeciwbólowe (badania Andreou 2018 i Stark 2019)
- zmniejszenie odsetka pacjentów stosujących leki przeciwbólowe względem wartości początkowej (badanie Stark 2019).

W badaniach Aicua-Rapun 2016 i Andreou 2018 zaobserwowano zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych u ok. 60% pacjentów.

Jakość życia

Została oceniona przy wykorzystaniu kwestionariusza HIT-6, a jego wyniki dla badań Andreou 2018 i Stark 2019 wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu terapii BTX względem wartości początkowej.

Bezpieczeństwo

Porównanie BTX+BSC vs PLC+BSC (badania PREEMPT 1 i PREEMPT 2)

Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane związane leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów otrzymujących BTX + BSC. Również w tej grupie istotnie częściej dochodziło do zaprzestania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (4% pacjentów).

Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem wystąpiło tylko u 1 pacjenta z grupy BTX + BSC. Nie odnotowano zgonu żadnego pacjenta.

W fazach przedłużonych badań PREEMPT profil bezpieczeństwa był zbliżony z zaobserwowanym uprzednio, a odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu dodatkowych 3 cykli leczenia wzrósł o 2% względem 2. pierwszych podań przeprowadzonych w fazie zaślepionej.

Badania Andreou 2018, Stark 2019, Aicua-Rapun 2016 oraz Guerzoni 2017

U żadnego pacjenta nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (badanie Stark 2019) oraz żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (badanie Andreou 2018 i Guerzoni 2017).

Odsetek pacjentów w badaniu Guerzoni 2017 raportujących zdarzenia niepożądane ogółem wynosił 13%.

W analizowanych badaniach zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy i łagodny, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: rumień w miejscu podania (8%) oraz opadnięcie powieki (7%).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioski płynące z opracowań wtórnych (Jabbari 2011, Jackson 2012, Shamilyan 2013, Bruloy 2019, Herd 2019, Shen 2020) wskazują, iż terapia BTX poprawia stan pacjentów z migreną w porównaniu do stosowania placebo.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak jest badań, w których wyodrębniono wyniki dla [REDAKTOWANE]
- W badaniach PREEMPT analizowano znacznie szerszą populację niż wnioskowana (zarówno pacjenci dotychczas nieleczeni, jak i po leczeniu jedną, dwoma, trzema i więcej liniami terapii profilaktycznej).
- W badaniach PREEMPT dla punktu końcowego dotyczącego bólu głowy zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 linie leczenia. Dla pozostałych punktów końcowych, tj. doraźnego leczenia przeciwbólowego, jakości życia oraz bezpieczeństwa, nie opisano wyników z podziałem na podgrupy.
- Badania dotyczące skuteczności praktycznej (Aicua-Rapun 2016, Andreou 2018, Guerzoni 2017 i Stark 2019) charakteryzują się niską jakością (badania jednoramienne).

- W badaniu Aicua-Rapun 2016 analizowano szerszą populację niż wnioskowana (pacjenci leczeni co najmniej 2 liniami).
- W badaniach nie przedstawiono opisu wcześniejszych terapii profilaktycznych stosowanych przez pacjentów.
- Chorzy w trakcie trwania badań mogli stosować leczenie wspomagające (leki przeciwbólowe) a u części pacjentów zaobserwowano nadużywanie ich stosowania już w momencie włączenia do badań (np. w badaniach PREEMPT 1 i PREEMPT 2).
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)”.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA) w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszty produktu leczniczego, koszty podania leku, koszty kwalifikacji i monitorowania terapii, koszty związane ze stanem zdrowia (koszty hospitalizacji, koszty tryptanów) oraz koszty utraconej produktywności.

Stosowanie toksyny botulinowej typu A (BTX) porównano ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), rozumianego jako brak terapii o charakterze profilaktycznym.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

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. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z wskazaniem wyższości terapii toksyną botulinową typu A (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad komparatorem (BSC) w odnalezionych badaniach PREEMPT, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) w dwuletnim horyzoncie czasowym (obejmującym lata 2022-2023). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Botox wiązać się będzie z [redacted]

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

[redacted]

[REDAKTOWANE]

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020)
- American Headache Society (AHS 2018/2019)
- European Headache Federation (EHF 2018 I 2019)
- British Association for the Study of Headache (BASH 2019)
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PBTG 2019)
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy oraz Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTBG/PTN 2018 (aktualizacja 2020))

We wszystkich aktualnych zaleceniach zagranicznej i polskiej praktyki klinicznej, w populacji osób dorosłych z migreną przewlekłą, po co najmniej 2 lub 3 terapiach innymi lekami wykorzystywanymi w profilaktyce migreny, rekomendowane jest stosowanie toksyny botulinowej typu A. Część wytycznych wskazuje na możliwość równoległego wykorzystywania terapii nefarmakologicznych, w celu maksymalizacji redukcji liczby dni z migreną.

Zaznacza się również, że na skuteczność i utrzymanie skutków terapii profilaktycznej toksyną botulinową typu A ma wpływ ograniczenie spożycia leków przeciwbólowych oraz detoksykacja przed rozpoczęciem leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje:

- The National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2012
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2013
- Scottish Medicines Consortium – SMC 2017
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2020

Wskazują one na możliwość stosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej po niepowodzeniu terapii ≥ 3 doustnymi lekami, pod warunkiem wykazania odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o wskazaną wartość (min. 30% - 50% po 2 cyklach leczenia, w zależności od rekomendacji)).

W rekomendacji SMC 2017 zwrócono również uwagę na fakt prowadzenia leczenia przez specjalistę, a w rekomendacji PBAC 2013 na konieczność detoksykacji przed lub w trakcie prowadzenia terapii toksyną botulinową.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Botox jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych). [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1455.2020.18.PB) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909990674817

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, 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. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.
2. Raport nr: OT.4231.12.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typu A) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 20 maja 2021 r.