

**Betreffende:**

Aanvraag tot wijziging van de vergoedingsmodaliteiten van ALLERGAN BOTOX® 100 eenheden poeder voor injectievloeistof pr vial I.M./S.C. 100 U

**Uw kenmerk:**

155 – 2802 – KM – 69314

11 /02/2009

Op datum 26/01/2009 heeft Allergan het evaluatie rapport van dag 60 voor bovenstaande aanvraag goed ontvangen en met de meeste aandacht doorgenomen. Allergan kan zich akkoord verklaren met de grote lijnen van dit rapport.

Wij willen u echter wel wijzen op een fout wat betreft de stabiliteit van de gereconstitueerde vloeistof en verwijzen hiervoor naar deel 1 van het bijgevoegde response document.

Verder verbaast het de firma dat de Commissie wel vermeld dat het geschatte aantal te behandelen patiënten te laag is maar hierin vaag blijft, zonder duidelijke referenties aan te geven en zonder zelf een wetenschappelijk gefundeerd aantal patiënten voor te stellen.

Wat betreft het standpunt van de firma hieromtrent verwijzen we naar de volgende delen van het response document:

- Deel 2: inschatting van de prevalentie van spasticiteit na een eerste beroerte
- Deel 3: inschatting van patiënten die niet zullen worden herbehandeld na een eerste initiële behandeling

Wij blijven ter uwer beschikking voor bijkomende informatie.

Met de meeste hoogachting,

**RESPONSE DOCUMENT****DEEL 1**

Allergan wijst op een erratum in het dag 60 rapport in het gedeelte over de stabiliteit van het product.

**- Aspecten van reconstitutie van de oplossing**

-het oplosmiddel moet onmiddellijk worden geïnjecteerd in de flacon Botox teneinde de vorming van bellen te vermijden die het produkt kan denatureren. Er moet op dezelfde wijze vermeden worden om krachtig de flacon te schudden. Eénmaal geconstitueerd, mag het produkt niet langer dan 4 uren in de ijskast worden bewaard.  
-het produkt en de spuiten moeten worden bereid op papieren servetjes met een geplastificeerde achterkant teneinde al het verloren vocht te recupereren. Het residu aanwezig in de flacon of de spuit, evenals elke vlek van het produkt moet worden geïnactiveerd met behulp van hypochloride. De flacons en het gebruikte materiaal voor reconstitutie en het reinigen moeten worden geautoclaveerd teneinde vernietigd te worden in alle veiligheid.

Wij verzoekt om deze paragraaf in het voorlopig voorstel te verbeteren met de gegevens uit de meest recente en goedgekeurde versie van deze paragraaf uit de Botox® SKP.

De goedgekeurde SKP van Botox® (datum van goedkeuring november 2008 – zie dossier aanvraag vergoeding december 2008) vermeld onder rubriek 6.3 dat de oplossing 24 uur kan worden bewaard in de koelkast bij 2-8 °C.



## DEEL 2

**Prevalentie van spasticiteit na een eerste beroerte:** invloed op schatting van het aantal patiënten (en dus budget impact)

In de sectie "opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma" wordt gesteld:

*"De firma heeft binnen de beschikbare percentages van patiënten met **spasticiteit na een eerste beroerte** de laagste gekozen. Er zijn andere studies die hogere incidentie van spasticiteit gerapporteerd hebben (Watkins: 38%). Men kan opmerken dat het percentage voorgesteld door de firma in zijn eerste aanvraag hoger was: 25% in plaats van 18,5% was!"*

Bij het voorbereiden van het voorliggende terugbetalingdossier heeft het bedrijf weldegelijk kennis genomen van de publicatie van Watkins et al (2002). Het bedrijf heeft beslist om de Watkins et al (2002) publicatie en zijn gegevens niet te includeren omwille van de hiernavolgende redenen.

1. "beschikbare percentages van patiënten met spasticiteit na een **eerste beroerte** de laagste gekozen."

Het bedrijf heeft in zijn dossier ALLE beschikbare studies ingesloten die de prevalentie van spasticiteit in patiënten na een **eerste beroerte** documenteren. Lundstrom et al (2008) en Sommerfeld et al (2004) bevatten enkel patiënten na een eerste beroerte. Voor het bedrijf voldoet Watkins et al (2002) niet aan de opmerking van de Commissie naar publicaties rond de beschikbare percentages van patiënten met spasticiteit na een **eerste beroerte**.

De prevalentiewaarden in Watkins et al (2002) de prevalentie weerspiegelen van spasticiteit in een **gemengde populatie** van zowel patiënten met een eerste beroerte als patiënten met een **herhaalde beroerte** (36 van 106 patiënten, 34%).

2. De geschatte prevalentie moet die patiëntengroep beschrijven die in de **huidige** klinische praktijk ook daadwerkelijk wordt behandeld.

Watkins et al (2002) is één van de oudere publicaties; de **patiëntendata zijn gecollecteerd tussen januari en juni 1996**. De feitelijke data weerspiegelen dus de CVA gevolgen in de klinische praktijk van 12 jaar geleden.

In Europa en ook in België, wordt **sinds die tijd heel sterk gewerkt** aan preventie van CVA's en **aan optimalisatie van acute behandeling in stroke units**. Door de verbeterde acute zorg, daalt het aantal patiënten dat negatieve gevolgen van een CVA overhoudt. Op de website van de Belgische vereniging tegen Cerebrovasculaire Accidenten stelt Dr. Geert Vanhooren, voorzitter van de Belgian Stroke Council: "Vroegtijdig behandelen blijft de beste garantie om mensen te vrijwaren van ernstige invaliditeit. Het snel oppikken van beroertesymptomen en vervolgens correct handelen, is vandaag dus voor een grotere groep beroertepatiënten van belang. Wanneer we in België, door vroegtijdige detectie, het aantal patiënten die met klonteroplossende middelen worden behandeld kunnen



verdrievoudigen naar het Europese richtcijfer van 5%, dan betekent dit dat we elk jaar opnieuw door deze behandeling 50 patiënten extra een normaal leven kunnen teruggeven" ([www.strokenet.be/media](http://www.strokenet.be/media)).

In tegenstelling tot de datacollectie in 1996 door Watkins et al (2002), collecteerden Lundstrom et al (2008) hun data in de periode 2003- 2004 en Sommerfeld et al (2004) in 2002-2003. Omdat ze het best de huidige klinische situatie reflecteren, heeft het bedrijf weloverwogen beslist om die meest recente data (Lundstrom et al, 2008; Sommerfeld et al, 2004) over prevalentie van spasticiteit na een eerste CVA te gebruiken als referentiewaarden voor dit dossier.

3. In het dag 60 rapport lezen we: "*er zijn andere studies die een **hogere incidentie van spasticiteit hebben gerapporteerd (Watkins: 38%!)***".

De Commissie suggereert dat er meerdere andere studies zijn, maar refereert enkel naar Watkins et al (2002).

Watkins et al (2002) stelt in de resultaten sectie: "Increased muscle tone (spasticity) was present in 29 (27%) and 38 (36%) of the 106 patients when measured using the Modified Ashworth Scale and Tone Assessment Scale respectively. Combining the results from both scales produced a prevalence of 40 (38%)."

Een niet kritische lezer zou dus inderdaad de prevalentie als 38% kunnen aanvaarden. Dit getal is echter gebaseerd op de gecombineerde resultaten van de MAS schaal en de TAS schaal. De auteurs verklaren niet hoe ze voor een patiënt de data combineren en dus aan een patiënt zijn eindscore komen. Het bedrijf stelt de resulterende prevalentiewaarde van die gecombineerde score daarom in vraag.

Alternatief zou de prevalentie op basis van de TAS schaal kunnen worden overwogen. De TAS schaal is in de klinische praktijk echter geen standaard meetinstrument. Watkins et al (2002) staaft het gebruik van de TAS schaal door te refereren naar de publicatie van Gregson et al 1999 (Gregson et al, Arch Phys Med Rehabil. 1999 Sep; 80(9):1013-1016). De auteurs van deze referentiepublicatie zijn exact dezelfde auteurs als de auteurs van de publicatie Watkins et al (2002). De Watkins publicatie is een voorbeeld van "interne" validatie van een eigen ontwikkelde methode. **De TAS schaal werd door geen enkele andere groep gevalideerd op betrouwbaarheid**, en werd behalve door de groep van Watkins et al (2002) ook in geen enkel ander klinische onderzoeksstudie toegepast.

Mayer & Esquenazi in 2008 duiden dat er kans is op verwarring rond de **definitie van spasticiteit**. Spasticiteit wordt daardoor vaak verkeerdelijk gebruikt als een collectieve term voor alle positieve tekenen van het upper motor neuron syndroom, terwijl een groot deel van die tekenen niet is gebaseerd op strekreflexen. De algemeen aanvaarde definitie van spasticiteit is die van Lance. Lance beschreef spasticiteit als een "bewegingsstoornis gekarakteriseerd door een snelheidsafhankelijke verhoging in tonische strekreflexen (spiertonus) met overdreven peesreactie, resulterend uit een overgevoeligheid van de strekreflex". In 1990 verfijnde Lance (The Lancet 335: 606) deze definitie door de volgende toevoeging: "spasticiteit houdt geen verhinderde willekeurige beweging noch abnormale houding in". Mayer & Esquenazi in 2008 schreven dat de spasticiteit in



patiënten een aanzet kan zijn tot de ontwikkeling van invaliderende contracturen. Die **contracturen moeten niet worden beschouwd als spasticiteit en dus niet worden behandeld met anti-spastische geneesmiddelen** (Ward 2008). Als gevolg moet het bedrijf kritisch opmerken dat de **score 5** van de TAS schaal, gedefinieerd door Gregson et al (1999) als “ het aangedane lichaamsgebied is **rigide** in flexie of extensie (*the affected part is rigid in flexion or extension*)”, niet als werkelijke spasticiteit kan worden gezien. Als het aantal patiënten met een TAS score 5 ter hoogte van de pols wordt geëxcludeerd (n=7 in Tabel 2 van Watkins et al (2002)), resulteert dat in slechts 21 (20%) op 105 patiënten die spasticiteit hebben, zonder rigiditeit.

**Table 2** Assessments of tone and functional ability at 12 months after stroke

| Measure                 | Joint               | N <sup>a</sup> | MAS/TAS score |    |   |    |   |   |
|-------------------------|---------------------|----------------|---------------|----|---|----|---|---|
|                         |                     |                | 0             | 1  | 2 | 3  | 4 | 5 |
| Modified Ashworth Scale | Elbow               | 106            | 77            | 7  | 5 | 10 | 5 | 2 |
|                         | Wrist               | 105            | 77            | 8  | 4 | 4  | 5 | 7 |
| Tone Assessment Scale   | Elbow               | 105            | 79            | 6  | 3 | 6  | 6 | 5 |
|                         | Hip and knee        | 103            | 72            | 9  | 5 | 7  | 4 | 6 |
|                         | Ankle               | 103            | 70            | 12 | 5 | 5  | 5 | 6 |
|                         | Knee (hip flexed)   | 99             | 68            | 8  | 5 | 5  | 7 | 6 |
|                         | Knee (hip extended) | 98             | 70            | 6  | 4 | 6  | 6 | 6 |

Modified Barthel Index, N = 106, median 17 (IQR 14–19).

<sup>a</sup>Number of subjects who were examined at each joint.

MAS, Modified Ashworth Scale; TAS, Tone Assessment Scale.

Een andere optie om de Watkins et al (2002) prevalentie data uit in overweging te nemen is op basis van de MAS schaal data; de prevalentie zou dan 27% zijn. De MAS schaal is de meest aanvaarde standaardmethode in de klinische praktijk om spasticiteit te evalueren, in tegenstelling tot de TAS schaal (zie hoger commentaar op TAS schaal). Het bedrijf herhaalt hier op zijn bovenstaande commentaar dat deze waarden in Watkins et al (2002) de prevalentie weerspiegelt van spasticiteit in een **gemengde populatie** van patiënten met een eerste beroerte én **herhaalde beroerte** (36 van 106 patiënten, **34%**). Inclusie van die gegevens zou dan ook leiden tot een onterechte verhoging van de eigenlijke prevalentiecijfers in een populatie van patiënten met een eerste beroerte.

4. Ten slotte, willen we in dit deel van het commentaar nog een laatste fragment uit het commentaar van de Commissie in de juiste omkadering plaatsen. Het betreft het fragment “*Men kan opmerken dat het percentage voorgesteld door de firma in zijn eerste aanvraag hoger was: 25% in plaats van 18,5% was!*”.

Omdat, zoals hoger beschreven, Watkins et al (2002) de prevalentie geeft van spasticiteit in een **gemengde populatie** (zowel patiënten met een eerste beroerte als patiënten met een **herhaalde beroerte**) en in de periode 2003-2004 geen literatuurgegevens beschikbaar waren wat betreft prevalentie van spasticiteit na een **eerste beroerte**, had de firma in 2003/2004 zelf een kleinschalige enquête uitgevoerd in België.

De resultaten van deze enquête gaven een schatting aan van 25 % en werden destijds gebruikt om het budgetimpact te berekenen. Er dient te worden opgemerkt dat dit cijfer kadert in de toenmalige klinische praktijk van CVA acute zorg.

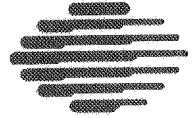


## **Besluit deel 2:**

In conclusie wil de firma bij zijn eerdere beslissing blijven om Watkins et al (2002) niet op te nemen voor een schatting van de huidige prevalentie van spasticiteit na een eerste beroerte.

De firma wil zich wel baseren op de **meest recente** publicaties van Sommerfeld et al (2004) en Lundstrom et al (2008). Die studies zijn in lijn met de klinische praktijk door de **MAS schaal** te gebruiken als meetinstrument voor **spasticiteit (tonische strekreflex)**. Bovendien beschrijven deze studies enkel een **populatie na een eerste beroerte**, zoals wordt gesuggereerd door de Commissie.

**De firma ziet geen wetenschappelijk gefundeerde redenen om het aangebrachte prevalentie cijfer van 18,5% te wijzigen.**



## DEEL 3

Inschatting van patiënten die niet zullen worden herbehandeld na een eerste initiële behandeling.

In de sectie “opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma” stelt de Commissie: “De vermindering van patiënten van de ene jaar tot de andere blijkt overschat. Inderdaad wanneer men naar de gegevens van de studie van Lagalla kijkt, ontdekt men dat zekere patiënten de behandeling onderbraken als gevolg van een nieuwe beroerte. De publicatie van Gordon geeft geen details over de reden om de studie te onderbreken. Niettemin 2 keer 18% van de patiënten af te trekken blijkt bovenmatig.”

De firma is bereid notie nemen van de opmerking dat “2 keer 18% van de patiënten af te trekken bovenmatig blijkt”.

De firma vraagt zich evenwel af op welke wetenschappelijke basis de stelling van de Commissie steunt. Welke referenties en finale cijfers van uitvallende patiënten zou de Commissie voorstellen als alternatief?

In afwachting van het tegenvoorstel van de Commissie, wil de firma alvast aantonen dat zij meent dat het ingeschatte aantal uitvallende patiënten (2 x 18%) **zeker niet is overschat**. De firma fundeert die stelling wel op basis van wetenschappelijke publicaties en op basis aangeleverde gegevens van Belgische experts uit hun klinische praktijk.

Er zijn twee belangrijke redenen waarom een patiënt geen botuline toxine herbehandeling meer zou krijgen voorgeschreven:

1. een terugkerende CVA met hoger risico op mortaliteit of verder geïnvaleerde status.
2. andere gebeurtenissen die behandelend arts en patiënt doen overwegen of niet toelaten om een tweede Botox® behandeling uit te voeren.

1. Een terugkerende CVA beïnvloedt mogelijk de status van de patiënt waardoor er niet langer nood of voordeel is aan het verderzetten van de eerder ingestelde botuline toxine behandeling.

De prevalentie van secundaire CVA's is vrij goed beschreven in de wetenschappelijke literatuur. Een belangrijk deel daarvan weerspiegelt de situatie in België. In het ingestuurde dossier verwees de firma reeds naar Devroey et al (Cerebrovasc Dis 2003;16:272–279), waarbij letterlijk door de auteurs wordt gesteld dat “In total, 18% of the patients with a first stroke and 21% of the patients with a recurrent stroke experienced a new stroke during the 12 months of the registration.”

We merken op dat de Commissie in de sectie van het CTG dag 60 rapport in sectie 3.1.2 (epidemiologische gegevens) refereert naar het volledige rapport door de groep van Devroey et al (De epidemiologie van cerebrovasculaire incidenten in België. Registratie door het Belgisch netwerk van huisartsenpraktijken in 1998 en



1999. IPH Report 2003-024). In dat rapport, in sectie 7.5 (Recidieven), stellen de auteurs dat er een *Opvallend groot aantal recidieven was voor CVA die geregistreerd werden binnen de 12 maanden na een CVA (29%)*.

Bovendien beschreven de auteurs in dat rapport dat de CVA historiek voorafgaand aan inclusie in het register (ten tijde van terugkerend CVA voor die welbepaalde patiënten) in 1989 31% van de patiënten was, in 1998 36% en in 1999 30%. Binnen hetzelfde rapport melden Devroey et al (2003) dat waar de mortaliteit binnen 12 maanden na een eerste CVA al 39% is, de mortaliteit na een herhaalde CVA zelfs stijgt tot 68%.

**Op basis van de Belgische gegevens van Devroey et al (2003) die uiterst relevant zijn voor deze aanvraag, gelooft het bedrijf dat het zeker redelijk en niet overschat is te veronderstellen dat 18% patiënten niet zouden worden herbehandeld wegens een herhaalde CVA.**

Hoewel het bedrijf voorstelt om door de Commissie aangebrachte Watkins et al (2002) publicatie niet in te sluiten omwille van verschillende redenen, wil het bedrijf er op wijzen dat ook die publicatie een hoger percentage van herhaalde beroerte (34%) aanbrengt dan de door het bedrijf voorgestelde percentage (18%) van de patiënten dat wegens herhaalde beroerte niet zou worden herbehandeld.

2. Naast de bovengenoemde uitval omwille van recurrent stroke, wordt de therapie met Botox<sup>®</sup> bij een bepaald percentage patiënten (18%) ook onderbroken omwille van andere redenen zoals overschakelen naar een andere behandeloptie, onvoldoende effectiviteit, bijwerkingen, mortaliteit en andere (Drop Out).

**Ten eerste stijgt de algemeen verwachte mortaliteitsratio met de leeftijd.** Als een patiënt 1 jaar na het CVA overleeft, dan stijgt met zijn leeftijd *per se* het mortaliteitsrisico, onafhankelijk van de CVA historiek. Terwijl de gemiddelde verwachte mortaliteit in de Belgische populatie 0,9% is, is de mortaliteit in de leeftijdsgroep van 65 tot 84 jaar al 3%, en zelfs 16% voor Belgen van 85 jaar of ouder (source: <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epifr/ozonefr/summer07fr.pdf>). **Met een gemiddelde leeftijd van de CVA patiënt in België van 74 jaar (Devroey et al, 2003) wordt het "algemeen" mortaliteitsrisico belangrijk.**

Naast mortaliteit kan men ook verwachten dat gezondheidstoestand vermindert met de leeftijd. De algemene gezondheidstoestand en het relatieve belang van spasticiteit daarin kan ook een beslissing over al dan niet herbehandelen beïnvloeden. In de studie van Simpson et al (1996) vermelden de auteurs dat 2 (5%) van de 39 patiënten deelname in de studie vroegtijdig onderbraken als gevolg van bijkomende ziekte.

**Ten tweede, ongewenste neveneffecten** zijn een andere mogelijke reden waarom patiënten en/of (samen met) hun behandelende artsen kunnen beslissen om botuline toxine behandelingen te stoppen. In paragraaf 5.3.1.2. van ons vergoedingvoorstel hebben wij gesteld dat **3,8%** (13/342) van de patiënten hun deelname aan de placebo-gecontroleerde studies hebben stopgezet omwille van **bijwerkingen ter hoogte van het bovenste lidmaat**.



Een derde mogelijke reden voor niet herhalen van botuline toxine behandeling kan het **niet bereiken van vooropgestelde gepersonaliseerde doelstellingen** zijn. Ward et al (J Rehabil Med 2005; 37: 252-257) duiden er als consensusgroep op dat met Botox<sup>®</sup> 73% van de patiënten geacht wordt voldoende voordeel te bekomen om de behandeling verder te zetten. Bijgevolg **27%** van de behandelde patiënten zou dus **mogelijk niet voldoende effect zien om een herhaalbehandeling te verantwoorden**. Brashear et al (2002) meldden dat 6 weken na behandeling 62% van de met botuline toxine type A behandelde individuen verbetering vertoonden in de belangrijkste behandeldoelstelling. Ook vier gebieden van invaliditeit werden getest (hygiëne, aankleden, positie van lidmaat en pijn). Zes weken na injectie hadden 53 van de 64 (83%) ten minste een één-punt verbetering in de score op de Disability Assessment Scale in een of meer van deze gebieden. Gebaseerd op het succes om de vooropgestelde doelstellingen te bereiken in de drie bovenstaande studies zou dus **tussen 38% en 17%** van de behandelde patiënten **mogelijk niet voldoende effect zien om een herhaalbehandeling te verantwoorden**.

Ward (J Rehabil Med 2003; suppl. 41: 60–65) verwoordt het algemeen klinische praktijk idee dat beheersen en behandelen van spasticiteit is gebaseerd op het stellen van duidelijke doelen. De beslissing om een behandeling te stoppen of om over te stappen van een actieve naar een onderhoudsbehandeling is vaak moeilijk. Er zijn geen indicaties in de literatuur die de behandelende arts hierin kunnen leiden. Een andere moeilijkheid is dat bij patiënten met progressieve neurologische aandoeningen de spasticiteit eerder wordt gestuurd door de ziekte dan door hun willekeurige activiteiten; alhoewel die patiënten mogelijk positief reageren op de spasticiteitbehandeling, is het best mogelijk dat het patroon van hun symptomen en tekens eenvoudigweg veranderen doorheen de tijd. Ward vindt dat het daarom belangrijk is om zowel korte-termijn als lange-termijn doelstellingen te hebben, en dat patiënten regelmatig worden opgevolgd om die doelstellingen eventueel bij te stellen. Wanneer de patiënten de doelstellingen niet behalen dan kan worden overwogen om **alternatieve behandelingsmanieren** op te starten, **bijvoorbeeld chirurgie**.

Wanneer een patiënt niet langer responsief is op een behandeling of wanneer de voordelen van een behandeling niet lang genoeg meer behouden blijven om beschouwingen omtrent de prijs of het veiligheidsrisico van de behandeling te overtreffen, dan moeten andere middelen worden aangewend. Dat kunnen chirurgische of fixerende (gips, orthese) behandelingen zijn.

In conclusie, op basis van het percentage van patiënten die de gepredefinieerde behandeldoelstellingen niet halen, gaande van 17% tot 38% (Ward et al 2005; Brashear et al, 2002), en daar bovenop nog bijkomende mogelijke redenen voor niet verder zetten van Botox<sup>®</sup> of enige andere behandeling, denkt het bedrijf de **ingeschatte drop out rate van 18% niet werd overschat**.

Het feit dat de voorgestelde cijfers geen overschattingen zijn wordt ook bevestigd door de gegevens uit de klinische praktijk in de Belgische context.

Hierbij brengen we relevante gegevens aan uit de patiëntendatabank van Prof Dr Th. Deltombe, revalidatiearts in Cliniques Universitaires de Mont-Godinne met expertise in behandeling van volwassen spasticiteit met alle voorhanden zijnde behandelopties.



Voor 92 CVA patiënten behandeld van 1997 tot eind 2007 voor allerlei indicaties kon Prof Deltombe afleiden welk gedeelte van zijn patiënten slechts eenmalig wordt behandeld met Botox<sup>®</sup> en welk gedeelte voor een of meerdere herhaalbehandelingen is teruggekomen (Tabel A).

**Tabel A.** Overzicht initiële aantal behandelingen voor post-CVA spasticiteit met al dan niet herhaalbehandelingen

| aantal Botox <sup>®</sup> behandelingen | % patiënten | aantal patiënten |
|---|-------------|------------------|
| 1*                                      | 51*         | 47*              |
| 2                                       | 22          | 20               |
| 3                                       | 7           | 7                |
| 4                                       | 6           | 6                |
| ≥ 5                                     | 13          | 12               |

\* Het feit dat 51% van de patiënten enkel een initiële en geen herhaalbehandeling ontvangt reflecteert wellicht voor een deel de huidige situatie in de Belgische gezondheidszorg waar de financiële last van de behandeling volledig ten laste van de patiënt wordt gelegd.

Uit de door Prof. Deltombe aangeleverde gegevens kan worden afgeleid dat ondanks een initiële indicatiestelling voor Botox<sup>®</sup> behandeling 51% van de patiënten niet wordt herbehandeld met Botox<sup>®</sup>.

Prof. Zegers de Beyl, neuroloog in Hôpital Erasme in Brussel, schat op basis van 60 patiënten behandeld de laatste 5 jaren een drop out rate van 40%.

De cijfers voor drop out rate zijn in beide bovenstaande centra hoger dan het door de firma ingeschatte percentage.

In de huidige situatie is het na het bereiken van de vooropgestelde persoonlijke doelstellingen voor patiënten die hebben toegestemd in een eerste behandeling (en de geassocieerde financiële last) makkelijker om een beslissing te nemen rond financiering van een herhaalbehandeling.

De patiënten die niet zijn herbehandeld zijn waarschijnlijk de mensen voor wie niet is voldaan aan de verwachte resultaten, subjectief en/of objectief. Die mensen zullen binnen de terugbetalingscriteria voor herinjectie ook niet worden herbehandeld (voor criteria sectie 4 van het dossier, "voorstel vergoedingsvoorwaarden hoofdstuk IV, nieuwe §").

**ALGEMENE CONCLUSIE:**

De Commissie suggereert in zijn beoordeling dat het bedrijf een te lage inschatting maakt van het eigenlijke aantal patiënten dat zou zijn gebaat bij vergoeding van Botox<sup>®</sup> behandeling voor post-CVA spasticiteit in pols en vingers; ook de budgettaire impact zou daardoor zijn onderschat.

**De firma behoudt in zijn voorstel het aangebrachte aantal patiënten die gedurende 3 opeenvolgende jaren zullen worden behandeld met Botox<sup>®</sup> volgens de voorgestelde terugbetalingscriteria, en daarmee ook de geschatte budgettaire impact voor de 3 opeenvolgende jaren (tabel B).**



**Tabel B: Budgettaire impact over 3 opeenvolgende jaren van de terugbetaling van Botox® voor de behandeling van focale spasticiteit van pols en hand na een beroerte volgens de voorgestelde terugbetalingscriteria**

|  | <b>Botox® dosering</b><br>(zie Wetenschappelijke Bijsluiter juni 2007 – goedgekeurd 11/2008) |                             | <b>Bronnen</b>   |
|--|--|-----------------------------|--|
|  | <b>200 Allerganeenheden</b>  | <b>240 Allerganeenheden</b> |  |
| RIZIV-kost van 1 behandelsessie met Botox®                             | 408,92€ (4 x 102,23€)  | 511,15€ (5 x 102,23€)       | Tabel 14   |
| Gemiddeld aantal behandelsessies met Botox®/patiënt/jaar               | 3,5  |                             | Wetenschappelijke Bijsluiter juni 2007 - goedgekeurd 11/2008 |
| Aantal patiënten die zullen worden behandeld met Botox® tijdens jaar 1 | 399  |                             | Sectie 5.7.3   |
| <b>Budgettaire impact jaar 1</b>                                       | <b>571.057€</b>  | <b>713.821€</b>             |  |
| Aantal patiënten die zullen worden behandeld met Botox® tijdens jaar 2 | 654  |                             | Sectie 5.7.3   |
| <b>Budgettaire impact jaar 2</b>                                       | <b>936.018€</b>  | <b>1.170.022€</b>           |  |
| Aantal patiënten die zullen worden behandeld met Botox® tijdens jaar 3 | 817  |                             | Sectie 5.7.3   |
| <b>Budgettaire impact jaar 3</b>                                       | <b>1.169.307€</b>  | <b>1.461.633€</b>           |  |