

Analiza ekonomiczna dla produktu  
lecniczego **VESOXX<sup>®</sup>** (oksybutynina  
dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej  
nadreaktywności wypieracza wśród dzieci  
od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub  
rozszczeniem kręgosłupa  
(*spina bifida*)

**Instytut Arcana a Certara Company**  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 263 60 38  
www.inar.pl

Kraków, czerwiec 2023

## SPIS TREŚCI

<b>DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....</b>	<b>3</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>4</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>5</b>
<b>1. ANALIZA EKONOMICZNA .....</b>	<b>7</b>
1.1. METODYKA.....	7
1.1.1. Cel analizy.....	7
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	7
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	9
1.1.4. Perspektywa .....	9
1.1.5. Horyzont czasowy.....	10
1.1.6. Dyskontowanie .....	10
1.1.7. Technika analityczna.....	10
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO VESOXX® .....	13
1.3. MODEL DECYZYJNY.....	14
1.3.1. Opis i założenia modelu.....	14
1.3.2. Walidacja modelu.....	18
1.4. DANE KOSZTOWE.....	19
1.4.1. Koszt produktu leczniczego VESOXX®.....	19
1.4.2. Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	21
1.4.3. Koszty technologii alternatywnych.....	22
1.4.4. Koszty czystego okresowego cewnikowania .....	23
1.4.5. Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta.....	23
1.4.6. Koszty terapii stosowanych dodatkowo/w kolejnej linii leczenia .....	24
1.4.7. Koszty leczenia powikłań.....	24
1.4.8. Zestawienie parametrów kosztowych.....	25
1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ .....	26
1.6. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	27
1.7. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW.....	28
1.7.1. Zestawienie kosztów .....	28
1.7.2. Analiza podstawowa.....	29
1.7.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	30
1.8. OGRANICZENIA I DYSKUSJA.....	34
1.9. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE .....	35
<b>2. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>37</b>
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	37
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	38
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych.....	39
2.2. WYSZUKIWANIE UŻYTECZNOŚCI .....	39
2.3. ŚREDNIE CENY ZA PUNKT.....	40
<b>3. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>41</b>
<b>4. SPIS TABEL .....</b>	<b>43</b>



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AUR</b>	Całkowite zatrzymanie moczu (ang. <i>acute urinary retention</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIC</b>	Czyste okresowe cewnikowanie (ang. <i>Clean Intermittent Catheterisation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NDO</b>	Neurogenna nadreaktywność wypieracza (ang. <i>neurogenic detrusor overactivity</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>persp.</b>	perspektywa
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>SCI</b>	Uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord injury</i> )
<b>TEAE</b>	Działanie niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> )
<b>UTI</b>	Infekcja dróg moczowych (ang. <i>urinary tract infection</i> )
<b>ww.</b>	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego VESOXX® (roztwór do pęcherza moczowego zawierający chlorowoderek oksybutyniny, 1mg/ml) stosowanego w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

### Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [9] oraz analizą efektywności klinicznej [5]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiający cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*). Komparatorem dla ocenianej interwencji w rozważanej populacji jest toksyna botulinowa typu A i leczenie chirurgiczne (tj. zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza moczowego).

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie MS Excel skonstruowany na podstawie odnalezionej analizy ekonomicznej wykonanej w USA (*Padmanabhan 2011* [10]). Wybór strategii analitycznej podyktowany był brakiem danych umożliwiających modelowanie przebiegu choroby na podstawie opracowanej *de novo* analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego. Zastosowaną techniką analityczną była minimalizacja kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*). W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy kosztu uzyskanego u pacjenta stosującego wnioskowaną technologię oraz technologie opcjonalne (IC – koszt inkrementalny).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi HTA [1] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia), oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy VESOXX®); koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta objętego programem, koszty technologii alternatywnych stosowanych aktualnie w rozważanym wskazaniu (tj.: toksyny botulinowej typu A podawanej drogą iniekcji do mięśnia wypieracza, leczenia chirurgicznego (augmentacja pęcherza moczowego jelitem, autoaugmentacja)); koszty czystego okresowego cewnikowania (CIC); koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta (poza programem lekowym), koszty terapii stosowanych: w kolejnej linii leczenia

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

### Wyniki analizy

Poniżej przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych kosztów związanych z leczeniem dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań

niepożądanych z udziałem produktu leczniczego VESOXX® w sytuacji wprowadzenia jego refundacji w ramach nowego programu lekowego. Wyniki zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

W rocznym horyzoncie czasowym całkowite koszty leczenia pacjenta z NDO stosującego produkt leczniczy VESOXX® przy uwzględnieniu RSS

### Wnioski końcowe

Produkt leczniczy VESOXX® zawiera chlorowodorek oksybutyniny w postaci roztworu podawanego dopęcherzowo. Jego stosowanie w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych wiąże się m.in. z istotną poprawą pojemności pęcherza, trwałym zmniejszeniem ciśnienia wypieracza na końcu fazy wypełnienia, istotnym zwiększeniem podatności pęcherza (*compliance*), poprawą w zakresie występowania i stopnia ciężkości refluksu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) a także brakiem istotnych, systemowych zdarzeń niepożądanych [5]. Przytoczone powyżej skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji zostały poparte 15-letnimi obserwacjami.

Wnioskowane finansowanie produktu leczniczego VESOXX® w ramach programu lekowego obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, o niewielkiej liczebności [12] i szczególnych, niezaspokojonych potrzebach medycznych, tj. dzieci od 6 do 18 lat, u których nie udało się uzyskać skutecznej kontroli nad objawami choroby za pomocą szeroko stosowanych doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Brak skutecznej kontroli i/lub obecność nietolerowalnych działań niepożądanych w powyższej populacji skutkuje ryzykiem przetrwale podwyższonego ciśnienia w pęcherzu moczowym prowadzącego w konsekwencji do rozwoju niewydolności nerek i zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych.

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego VESOXX® w ramach proponowanego programu lekowego wiąże się z wydatkami płatników (NFZ, NFZ + pacjent), jednak, co istotniejsze, **dzieciom, u których doustne leki antycholinergiczne okazały się nieskuteczne zapewni dostęp do mało inwazyjnej opcji terapeutycznej, pozwalającej na odsunięcie w czasie leczenia chirurgicznego oraz pozwoli na skuteczne i bezpieczne kontrolowanie neurogennej nadreaktywności wypieracza zapobiegając tym samym uszkodzeniu nerek.**

## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego VESOXX® (roztwór do pęcherza moczowego zawierający chlorowodorek oksybutyniny, 1mg/ml) stosowanego w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa ( <i>spina bifida</i> ), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.
<b>Interwencja</b>	VESOXX® - chlorowodorek oksybutyniny w formie roztworu podawany dopęcherzowo w stężeniu 0,1% w monoterapii
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Toksyna botulinowa typu A podawana do mięśnia wypieracza w dawce do 12 IU/ kg m.c. (max. dawka 360 IU)</li><li>▪ Leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja)</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Skuteczność kliniczna:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego;</li><li>○ Poprawa w zakresie nietrzymania moczu;</li><li>○ Refluks pęcherzowo-moczowodowy;</li></ul></li><li>▪ Jakość życia,</li><li>▪ Bezpieczeństwo</li></ul>

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Farco-Pharma GmbH*.

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [9] oraz analizą efektywności klinicznej [5]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

##### **Populacja (P)**

Zgodnie z charakterystyką [27] produkt leczniczy VESOXX® wskazany jest w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza (ang. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u dzieci w wieku od 6 lat i u dorosłych, którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Produkt leczniczy VESOXX® wskazany jest zatem w leczeniu szczególnej grupy chorych, tj. chorych, u których nie udało się uzyskać skutecznej kontroli nad objawami choroby za pomocą szeroko stosowanych doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Należy podkreślić, iż przetrwały, utrzymujący się stan braku skutecznego leczenia czy też

nietolerowalne działania niepożądane prowadzące do redukcji *compliance* pacjenta (a zatem suboptymalnego leczenia) w szybkim tempie prowadzi do cofania się moczu i w konsekwencji do uszkodzenia nerek, zwiększając ryzyko zgonu chorego.

Wnioskowane wskazanie dotyczy części pediatrycznej populacji objętej przedstawionym wyżej wskazaniem rejestracyjnym leku VESOXX® tj. hamowanie nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Populacja objęta wnioskowanym wskazaniem stanowi zatem wyselekcjonowaną grupę chorych, o niewielkiej liczebności, u których skuteczność dopęcherzowego podania oksybutyniny została poparta kilkunastoletnimi obserwacjami.

### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy VESOXX® (roztwór do pęcherza moczowego zawierający chlorowodorek oksybutyniny, 1mg/ml). Oksybutynina jest kompetycyjnym antagonistą acetylocholin, blokującym zazwojowe receptory muskarynowe, przez co wywołuje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza moczowego. Chlorowodorek oksybutyniny jest lekiem przeciwcholinergicznym, który również wywiera bezpośrednie działanie przeciwskurczowe na mięśnie gładkie. Hamuje skurcze pęcherza i łagodzi skurcz wywołany różnymi bodźcami; zwiększa objętość pęcherza, zmniejsza częstotliwość skurczów i opóźnia chęć opróżnienia pęcherza w zaburzeniu neurogenym pęcherza. Oprócz antycholinergicznego blokowania receptorów typu muskarynowego rozluźnienie mięśni gładkich wynika z podobnego do papaweryny działania antagonistycznego na procesy odległe od połączeń nerwowo-mięśniowych. Ponadto chlorowodorek oksybutyniny wykazuje miejscowe działanie znieczulające. [27]

Początkowe dobieranie dawki ocenianej interwencji powinno być prowadzone pod dokładną kontrolą urodynamiczną.

Nie ma ustalonych zasad dotyczących schematu dawkowania, ponieważ istnieją znaczne różnice międzypersoniczne w zakresie ciśnienia w pęcherzu i dawki wymaganej do złagodzenia objawów neurogennej nadreaktywności wypieracza. Schemat dawkowania (dawki i godziny) należy zatem ustalać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. [27]

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [9].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [4] produkt leczniczy VESOXX® nie jest refundowany.

### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który **w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania, koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].



Za odpowiednie komparatory dla ocenianej interwencji uznano zatem toksynę botulinową typu A i leczenie chirurgiczne (tj. zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [9].

### **Efekty (O)**

Biorąc pod uwagę, iż:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% z podaniem toksyny botulinowej typu A, jak również z leczeniem chirurgicznym polegającym na powiększeniu pęcherza moczowego (tj. autoaugmentacja, augmentacja pęcherza jelitem);
- w wyniku dodatkowego przeglądu danych klinicznych dla komparatorów nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego;
- w wyniku przeprowadzonej oceny homogenności stwierdzono pewne różnice pomiędzy badaniami dla interwencji i toksyny botulinowej typu oraz istotną heterogeniczność kliniczną badań dotyczących interwencji ocenianej i leczenia chirurgicznego

w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

### **1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o analizę ekonomiczną badającą rozważany problem zdrowotny (*Padmanabhan 2011* [10]) zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.

Wybór strategii analitycznej był podyktowany brakiem wystarczających danych umożliwiających modelowanie przebiegu choroby na podstawie opracowanej *de novo* analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

### **1.1.4. Perspektywa**

Biorąc pod uwagę wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej produktu leczniczego VESOXX® (tj. w ramach nowego programu lekowego), analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia). Uwzględniając fakt, iż wnioskowana technologia podawana jest dopęcherzowo pacjentom kontrolującym opróżnianie pęcherza za pomocą CIC przy użyciu cewników podlegających częściowej refundacji (do wysokości limitu), niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono również z perspektywy wspólnej podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Powyższe podejście jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi HTA [1].

#### 1.1.5. Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla rocznego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę proponowane zapisy programu lekowego, koszty stosowania wnioskowanej technologii medycznej będą względnie stałe w czasie (wyjątek stanowią ponoszone w pierwszym roku koszty badań przy kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oraz zwiększone w pierwszym roku terapii koszty monitorowania leczenia pacjenta objętego programem). Uwzględnienie w ramieniu interwencji ocenianej kosztów ponoszonych w pierwszym roku leczenia stanowi podejście konserwatywne.

#### 1.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na zakładany horyzont czasowy (1 rok) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] w analizie ekonomicznej nie uwzględniono dyskontowania.

#### 1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (z wynikiem w postaci kosztu uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego). Analiza minimalizacji kosztów powinna zawierać jedynie dane kosztowe i być maksymalnie uproszczona [1].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych dotyczących interwencji ocenianej odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Buyse 1995* (wyniki opisano w publikacjach: *Buyse 1995* [6], *Buyse 1998* [7] oraz *Humblet 2015* [8]) oceniające efektywność kliniczną chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% dzieciom z neurogenną nadreaktywnością wypieracza, powstałą w wyniku uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), kontrolujących opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Analiza pierwotna została przeprowadzona po 4 oraz 24 miesiącach. Dodatkowo w publikacji *Humblet 2015* [8] przedstawiono wyniki po 15-letnim okresie leczenia. Zgodnie z wynikami powyższego badania leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny w stężeniu 0,1% podawanym dopęcherzowo związane było m.in. z:

- istotnym statystycznie zwiększeniem maksymalnej pojemności pęcherza mierzonej podczas badania cystograficznego (wyjściowa średnia pojemność pęcherza: 114,2 ml, podczas gdy po 4 miesiącach terapii wzrosła ona do 161,1 ml (wartość  $p = 0,0091$  dla różnicy pre/post), a w 24. miesiącu terapii wartość tego parametru wynosiła 214,0 ml (wartość  $p < 0,01$  dla różnicy pre/post);
- istotną statystycznie poprawą w zakresie podatności pęcherza (przed włączeniem leczenia średnia podatność pęcherza wynosiła 2,5 ml/cm H<sub>2</sub>O, natomiast po 4 miesiącach leczenia wyniosła ona 11,5 ml/cm H<sub>2</sub>O (wartość  $p = 0,0114$  dla porównania pre/post);
- wzrostem wskaźnika oczekiwanej do rzeczywistej pojemności pęcherza moczowego (odpowiedniego dla wieku chorych): z wartości przed leczeniem wynoszącej 0,88 do wartości 1,18 oraz 1,24 odpowiednio, po 4 oraz 24 miesiącach leczenia;

- istotnym statystycznie spadkiem ciśnienia wypieracza na końcu fazy wypełniania pęcherza: średnia wartość wyjściowa wynosiła 57 cm H<sub>2</sub>O natomiast w 4. oraz 24. miesiącu leczenia z udziałem oksybutyniny dopęcherzowej wartości te wynosiły odpowiednio 25,6 cm H<sub>2</sub>O oraz 30,8 cm H<sub>2</sub>O (wartość  $p < 0,01$  dla porównania pre/post);
- istotną poprawą pojemności pęcherza wyrażoną w percentylach wartości referencyjnych dotyczących osób zdrowych, skorygowanych o wiek po średnio 15-letnim czasie terapii: przed rozpoczęciem leczenia wielkość pojemności pęcherza mieściła się w wartościach 5% percentyla zdrowych osobników, natomiast na koniec obserwacji u 7 dzieci wartości te mieściły się w okolicach 50% percentyla, u 2 pacjentów wartości te oscyływały w okolicy 25% percentyla i jedynie u 1 chorego wartość ta była nadal niska i mieściła się w okolicach 5% percentyla - chora wymagała co 3 h cewnikowania w celu uzyskania suchości socjalnej;
- trwałym zmniejszeniem ciśnienia wypieracza na końcu fazy wypełnienia: z wartości wyjściowej 52,5 cm H<sub>2</sub>O do wartości wynoszącej 24,5 cm H<sub>2</sub>O na koniec 15-letniej obserwacji [8];
- osiągnięciem u niemal wszystkich chorych (za wyjątkiem 1 pacjenta) wartości ciśnienia wypieracza  $< 40$  cm H<sub>2</sub>O [8];
- istotnym statystycznie zwiększeniem podatności pęcherza (*compliance*) wyrażonym w jednostkach Wahl po 15 latach leczenia z udziałem interwencji ocenianej;
- poprawą w zakresie występowania refluksu pęcherzowo-moczowodowego (VUR): wyjściowo 5 chorych doświadczało VUR w stopniu 2.-5., w tym czterech obustronnie, natomiast po 15 latach terapii z udziałem oksybutyniny podawanej dopęcherzowo VUR odnotowano jedynie u 3 chorych, jednostronnie i w najniższym stopniu ciężkości tj. stopniu 1.;
- poprawą w zakresie nietrzymania moczu: wśród 8 chorych włączonych do badania ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie doustną postacią leku, wszyscy doświadczyli wyraźnej poprawy lub uzyskali tzw. suchość socjalną, a kolejnych trzech chorych, którzy uzyskali suchość socjalną podczas terapii OXY podawaną doustnie utrzymało ten efekt po leczeniu OXY podawaną dopęcherzowo. Leczenie dopęcherzową OXY było również skuteczne u dwóch pacjentów, uprzednio nieleczonych (*naive*);
- wyrażoną przez pacjentów/opiekunów preferencją leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo: po 4 miesiącach stosowania oksybutyniny podawanej dopęcherzowo aż 91% pacjentów/opiekunów zapytanych o preferencje leczenia wskazało, iż preferuje leczenie oksybutyniną podawaną dopęcherzowo zamiast oksybutyniny podawanej doustnie (1 chory wskazał, iż nie preferuje żadnej z ww. terapii, jednakże wyniki badania urodynamicznego wskazywały, iż wielkość uzyskiwanego efektu klinicznego jest istotnie wyższa po dopęcherzowym podaniu terapii);
- przywróceniem bardzo dobrej kontroli oddawania moczu, a co za tym idzie, poprawą jakości życia mierzonymi przy użyciu skali Linkert i *International Consultation on Incontinence Questionnaire*, (ICIQ-SF, formularz krótki): średni wynik uzyskany w badanej kohorcie wyniósł 23%, co oznacza bardzo dobrą kontrolę oddawania moczu, a trzech pacjentów zgłosiło wynik 0 tj. pełną kontrolę oddawania moczu, bez negatywnego wpływu na jakość życia;
- brakiem istotnych, systemowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oksybutyniną podawaną dopęcherzowo [8]: odnotowano jedynie niewielkie/łagodne bądź przejściowe zdarzenia niepożądane oraz bezobjawowe infekcje dolnych dróg moczowych (UTI), które nie wymagały leczenia farmakologicznego (antybiotykoterapii), a jedynie optymalizacji cewnikowania.

Biorąc pod uwagę, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu

0,1% z podaniem toksyny botulinowej typu A, jak również z leczeniem chirurgicznym polegającym na powiększeniu pęcherza moczowego (tj. autoaugmentacja, augmentacja pęcherza jelitem), zgodnie ze schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [1], w ramach analizy klinicznej przeprowadzono dodatkowy, oddzielny przegląd systematyczny celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego/zestawienia danych dla porównywanych technologii medycznych.

W przypadku dowodów dotyczących leczenia toksyną botulinową typu A, które w całości populacji prowadzone jest poza wskazaniem zarejestrowanym (*off-label*), zidentyfikowano i włączono wyniki prospektywnych badań klinicznych dla populacji chorych z rozszczepieniem kręgosłupa (*Schulte-Baukloh 2002, Riccobona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Banakhar 2021*), dla populacji pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego znaleziono 1 prospektywne badanie kliniczne (*Hui 2020*) oraz dla obydwu grup pacjentów tj. z rozszczepieniem kręgosłupa i SCI – 1 randomizowane badanie kliniczne *Austin 2020* oraz 1 prospektywne badanie kliniczne *Franco 2023* [5]. W wyniku przeprowadzonej oceny homogenności stwierdzono pewne różnice pomiędzy badaniami dla interwencji i dla komparatora. Zatem w ramach analizy efektywności klinicznej dla porównania oksybutynina podawana dopęcherzowo vs. toksyna botulinowa typu A możliwe było jedynie poglądowe zestawienie danych klinicznych [5].

Natomiast w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury dotyczącego rozważanego leczenia chirurgicznego nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną chirurgicznego powiększenia pęcherza moczowego w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa. Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Chartier-Kastler 2000* oceniające skuteczność augmentacji pęcherza fragmentem jelita w populacji dorosłych pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego [5]. Ze względu na brak innych badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej zdecydowano się włączyć ww. próbę kliniczną jako jedyne, prospektywne badanie oceniające efektywność augmentacji pęcherza fragmentem jelita cienkiego w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej. W wyniku przeprowadzonej oceny homogenności stwierdzono istotną heterogeniczność kliniczną włączonych do analizy klinicznej badań dotyczących interwencji ocenianej i leczenia chirurgicznego, wynikającą zarówno z różnic w zakresie populacji włączonych do badań, różnic w zakresie spójności punktów końcowych i czasu ich oceny. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie klinicznej [5] zdecydowano o odstąpieniu od wnioskowania porównawczego, ograniczając się do zestawienia danych klinicznych w zakresie części punktów końcowych (zbieżnych dla badań klinicznych dotyczących interwencji i komparatora).

Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku ocenianej jednostki chorobowej leczenie za pomocą chlorowodoru oksybutyniny w formie roztworu podawanego dopęcherzowo, czy też podawanie toksyny botulinowej typu A ma na celu **odsunięcie w czasie leczenia chirurgicznego** [28]. Stąd wynikać może brak badań porównawczych, gdyż przeprowadzenie takich badań klinicznych jest trudne z etycznego punktu widzenia. Wszystkie formy terapii stosowane w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa zapobiegają uszkodzeniu nerek [28]. Biorąc pod uwagę powyższy cel można przypuszczać, że z klinicznego punktu widzenia porównywane technologie medyczne są równorzędne.

Uwzględniając powyższe jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów.

Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy kosztów dotyczących pacjenta stosującego wnioskowaną technologię oraz technologie opcjonalne (IC – koszt inkrementalny).

Wykonano także analizę kosztów, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów uzyskanych na drodze modelowania.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z prawdopodobieństwami i kosztami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej, gdyż

niniejsza analiza ekonomiczna została przygotowana w formie porównania kosztów (jest to zgodne z Wytycznymi HTA [1]).

W ramach analizy efektywności klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości chlorowodoru oksybutyniny w formie roztworu podawanego dopęcherzowo nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. A zatem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [2]. Jednak z uwagi na uwzględnioną w niniejszej analizie technikę minimalizacji kosztów, w rozdziale 1.7.3 zaprezentowano wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu leczniczego VESOXX® (roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1mg/ml, 100 ampułkostrzykawk), przy której różnica kosztów pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną jest równa zero. Jest to zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań [3].

## 1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego VESOXX®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego VESOXX®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w ramach nowego programu lekowego przyjęto na styczeń 2024 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego VESOXX®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	VESOXX®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	chlorowodorek oksybutyniny
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Opakowanie jednostkowe: 100 ampułkostrzykawk, każda z 10 ml jałowego roztworu zawierającego 10 mg chlorowodoru oksybutyniny
Numer GTIN	05909991398705
Wnioskowane wskazanie	Hamowanie neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa ( <i>spina bifida</i> ) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach nowego programu lekowego
Założenia dotyczące grupy limitowej	Utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej <sup>2</sup>
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie <sup>3</sup>
Instrument dzielenia ryzyka <sup>1</sup>	Tak <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego VESOXX®;

<sup>2</sup> Szczegółowe informacje dotyczące grupy limitowej dla produktu leczniczego VESOXX® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [12];

<sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

[REDACTED]

### 1.3. Model decyzyjny

#### 1.3.1. Opis i założenia modelu

W celu oceny opłacalności leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza roztworem do pęcherza moczowego zawierającym chlorowoderek oksybutyniny, 1mg/ml skonstruowano prosty model decyzyjny w programie *MS Excel* z rocznym horyzontem czasowym. Został on oparty na modelu opisanym w analizie ekonomicznej *Padmanabhan 2011* [10] zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, z której zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń.

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu były:

- VESOXX® - chlorowoderek oksybutyniny w formie roztworu podawany dopęcherzowo;
- toksyna botulinowa typu A podawana drogą iniekcji do mięśnia wypieracza;
- leczenie chirurgiczne tj. zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza moczowego.

Populację wyjściową w modelu stanowiły dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]







wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania produktu VESOXX® w analizowanej populacji.

#### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

### 1.4. Dane kosztowe

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatników: NFZ i pacjenta. W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy VESOXX®);
- koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego,
- koszty technologii alternatywnych stosowanych aktualnie w rozważanym wskazaniu tj.:
  - toksyny botulinowej typu A podawanej drogą iniekcji do mięśnia wypieracza,
  - leczenia chirurgicznego (augmentacja pęcherza moczowego jelitem, autoaugmentacja);
- koszty czystego okresowego cewnikowania (CIC),
- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta (w ramach programu lekowego i poza nim),
- koszty terapii stosowanych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- koszty leczenia powikłań wynikających z zastosowanej uprzednio terapii NDO tj.:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycejszych. Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W kalkulacjach kosztów świadczeń zdrowotnych przyjęto średnią cenę za punkt w zakresie: urologia dziecięca na poziomie 1,54 PLN w przypadku świadczeń ambulatoryjnych oraz 1,61 PLN w przypadku świadczeń szpitalnych [21] (szczegółowe informacje – patrz załącznik, rozdział 2.3).

W poniższych podrozdziałach szczegółowo zaprezentowano oszacowania kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie.

#### 1.4.1. Koszt produktu leczniczego VESOXX®

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat kosztów produktu leczniczego VESOXX® uwzględnionych w niniejszej analizie. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w dołączonym do niniejszej analizy modelu. Przyjęto, że produkt leczniczy VESOXX® będzie finansowany ze środków publicznych w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza,







[Redacted content]

#### 1.4.4. Koszty czystego okresowego cewnikowania

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (patrz rozdział 1.2) niniejsza analiza dotyczy pacjentów pediatrycznych kontrolujących opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza (ang. *clean intermittent catheterisation*, CIC). W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że koszty stosowania czystego okresowego cewnikowania dotyczą całego horyzontu analizy. W poniższej tabeli zaprezentowano miesięczny koszt CIC wyznaczony przy uwzględnieniu zaprezentowanego w analizie wpływu na budżet [12] dobowego kosztu cewnikowania oraz średniej liczby dni w miesiącu (=365/12).

Tabela 8. Miesięczny koszt CIC

Kategoria kosztu	Koszt CIC/pacjent/doba [PLN]		Liczba dni/miesiąc	Miesięczny koszt CIC/pacjent [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Czyste okresowe cewnikowanie	16,04	34,03	30,42	487,93	1 035,21

#### 1.4.5. Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta

Pacjent z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa, który kontroluje opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych wymaga okresowego monitorowania stanu zdrowia. Rozważono koszty monitorowania leczenia z udziałem produktu leczniczego VESOXX® (dotyczące pacjenta objętego proponowanym programem lekowym) oraz koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza programem lekowym (dotyczące pozostałych, aktualnie stosowanych technologii).

W tabeli poniżej przedstawiono miesięczne koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta uwzględnione w niniejszej analizie, wyznaczone jako dwunasta część rocznych kosztów skalkulowanych i zaprezentowanych w analizie wpływu na budżet [12].


[Redacted text block]

	Koszt /DDD [PLN]		Liczba dni/miesiąc	Miesięczny koszt terapii/pacjent [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna

[Redacted text block]



[REDACTED]

Wyceny punktowej świadczeń przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym dokonano w oparciu o załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ (z późn. zmianami) [16] oraz załączniki nr 5a i nr 7 do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ [18, 17] natomiast wyceny punktowej świadczeń prowadzonych w trybie szpitalnym dokonano w oparciu o *Katalog grup* stanowiący Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ (z późn. zmianami) [19]. Średnią cenę za punkt w zakresie: urologia dziecięca przyjęto na poziomie 1,54 PLN w przypadku świadczeń ambulatoryjnych oraz 1,61 PLN w przypadku świadczeń szpitalnych [21]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	persp. NFZ	persp. wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**1.4.8. Zestawienie parametrów kosztowych**

W poniższej tabeli dokonano zestawienia uwzględnionych w modelu parametrów kosztowych dotyczących pacjenta z rozważanej populacji.

Tabela 12. Zestawienie parametrów kosztowych uwzględnionych w modelu

Parametr kosztowy	Koszt [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czyste okresowe cewnikowanie (CIC)/miesiąc	487,93	1 035,21
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm. [2]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 opublikowane w dniu 31 października 2022 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2022 r., poz. 1039), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 zł [14], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł/QALY (3 x 58 642 zł).

Z uwagi na zastosowaną w niniejszej analizie technikę minimalizacja kosztów, jej wyników nie odniesiono do wskazanego powyżej progu opłacalności kosztowej.

## 1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania roztworu do pęcherza moczowego zawierającego chlorowoderek oksybutyny (VESOXX®) w rozpatrywanej populacji.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- Embase,
- CRD.

Wyszukiwanie zakończono dnia 15.05.2023 r.: Medline, The Cochrane Library, Embase oraz 05.06.2023 r.: CRD.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeszukano również strony internetowe ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) oraz SMDM (*Society for Medical Decision Making*). Wyszukiwanie zakończono dnia 05.06.2023 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń. W przypadku włączenia pozycji do przeglądu na podstawie oceny tytułu i streszczenia, kolejny etap stanowiłaby ocena na podstawie pełnego tekstu. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów (i efektów zdrowotnych w przypadku CUA/CEA) stosowania wnioskowanej technologii.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji uwzględnione w poszczególnych bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania produktu VESOXX® w analizowanej populacji. Zidentyfikowano natomiast analizę ekonomiczną badającą rozważany problem zdrowotny (*Padmanabhan 2011 [10]*), która oceniała koszty toksyny botulinowej typu A w porównaniu z zabiegiem chirurgicznym (autoaugmentacji bądź enterocystoplastyki),

Charakterystykę odnalezionej analizy przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

## 1.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

### 1.7.1. Zestawienie kosztów

W poniższych tabelach zestawiono elementy kosztów stosowania produktu VESOXX® vs toksyna botulinowa typu A, oraz vs leczenie chirurgiczne. Wyniki przedstawiono z obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólnej) z/bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na jednego pacjenta z rozważanej populacji dla rocznego horyzontu czasowego bez uwzględnienia dyskontowania.

Tabela 13. Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ

Składowa kosztów	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS[PLN]			Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) bez uwzględnienia RSS[PLN]		
	0	0	28 916	0	0	28 916
CIC	5 855	5 855	5 855	5 855	5 855	5 855
poza programem lekowym	54	3 645	3 645	54	3 645	3 645
	0	782	1 991	0	782	1 991
	408	61	243	408	61	243
	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	24	0	0
	383	61	243	383	61	243

Tabela 14. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Składowa kosztów	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS [PLN]			Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS [PLN]		
	0	0	28 916	0	0	28 916
CIC	12 423	12 423	12 423	12 423	12 423	12 423
poza programem lekowym	54	3 645	3 645	54	3 645	3 645
	0	786	1 993	0	786	1 993
	408	98	268	408	98	268
	0	36	25	0	36	25

Składowa kosztów	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS [PLN]			Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS [PLN]		
	24	0	0	24	0	0
	383	61	243	383	61	243

### 1.7.2. Analiza podstawowa

Poniżej przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych kosztów związanych z zastosowaniem produktu leczniczego VESOXX® finansowanego w ramach nowego programu lekowego w leczeniu dziecka w wieku od 6 do 18 lat dotkniętego neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontroluje opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Wyniki zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) przy uwzględnieniu/braku uwzględnienia RSS.

Tabela 15. Wyniki analizy ekonomicznej

Składowa kosztów	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]			Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]		



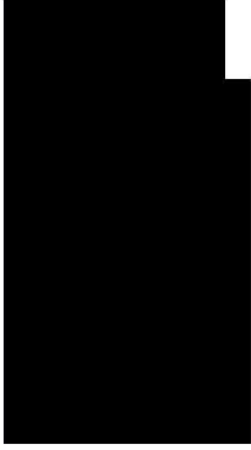

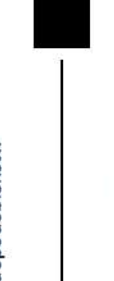
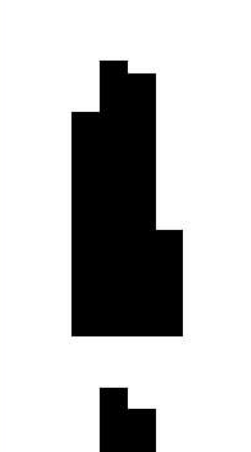

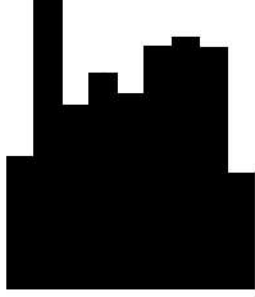
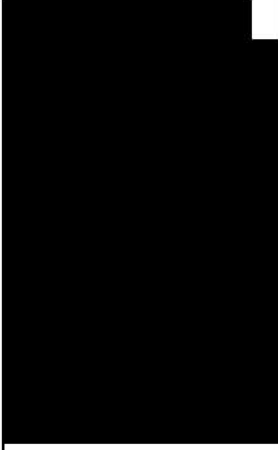

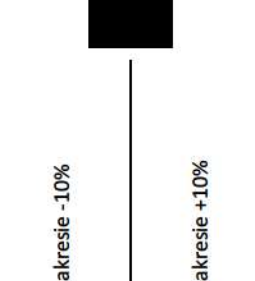
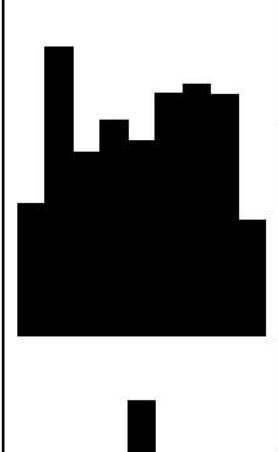




W rocznym horyzoncie czasowym ponoszone przez NFZ (z/bez uwzględnienia RSS) całkowite koszty leczenia pacjenta z rozważanej populacji stosującego produkt leczniczy VESOXX® wynoszą

Z kolei roczne całkowite koszty leczenia pacjenta z populacji docelowej ponoszone przez płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa wspólna) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii (produkt leczniczy VESOXX®)

### 1.7.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów. Szczegółowe informacje na temat przyjętych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Nr scenariusza	Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
1.	Minimalne wartości prawdopodobieństw			
2.	Maksymalne wartości prawdopodobieństw			
3.	Koszty w hipotetycznym zakresie -10%			
4.	Koszty w hipotetycznym zakresie +10%			
5.	W przypadku niepowodzenia leczenia z udziałem produktu VESOXX® pacjent będzie 			

Nr scenariusza	Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
6.	W przypadku niepowodzenia leczenia z udziałem produktu VESOXX® pacjent będzie [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przy uwzględnieniu/braku uwzględnienia RSS. W ramach scenariusza oznaczonego nr 0 zaprezentowano wyniki analizy podstawowej.

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości

Nr scenariusza	Koszty [PLN]		Różnica kosztu [PLN]		Zmiana procentowa w stosunku do analizy podstawowej [PLN]		
	VESOXX®	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne	VESOXX® vs toksyna botulinowa typu A	VESOXX® vs leczenie chirurgiczne	VESOXX® vs toksyna botulinowa typu A	VESOXX® vs leczenie chirurgiczne
<b>Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS</b>							
0.		14 749	40 651			-	-
1.		14 893	38 417			-0,8%	3,9%
2.		14 719	45 740			0,5%	-10,4%
3.		13 274	36 586			0,7%	6,9%
4.		16 224	44 716			-0,7%	-6,9%
5.		14 749	40 651			-0,5%	-0,8%
6.		14 749	40 651			0,3%	0,5%
7. (sc. min)		14 749	40 651			-14,4%	-22,6%
8. (sc. maks.)		14 749	40 651			32,1%	50,3%
<b>Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS</b>							
0.		14 749	40 651			-	-
1.		14 893	38 417			-0,8%	3,7%
2.		14 719	45 740			0,5%	-9,9%
3.		13 274	36 586			0,7%	6,6%
4.		16 224	44 716			-0,7%	-6,6%
5.		14 749	40 651			-0,5%	-0,7%
6.		14 749	40 651			0,3%	0,5%
7. (sc. min)		14 749	40 651			-14,4%	-22,2%
8. (sc. maks.)		14 749	40 651			32,0%	49,4%
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS</b>							
0.		21 356	47 244			-	-
1.		21 476	45 005			-0,8%	3,9%
2.		21 351	52 311			0,5%	-10,3%
3.		19 221	42 520			0,8%	6,9%
4.		23 492	51 969			-0,8%	-6,9%
5.		21 356	47 244			-0,5%	-0,8%
6.		21 356	47 244			0,3%	0,5%
7. (sc. min)		21 356	47 244			-14,4%	-22,6%
8. (sc. maks.)		21 356	47 244			32,1%	50,4%
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS</b>							
0.		21 356	47 244			-	-
1.		21 476	45 005			-0,8%	3,7%
2.		21 351	52 311			0,5%	-9,9%





## 1.8. Ograniczenia i dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii z użyciem produktu leczniczego VESOXX® (roztwór do pęcherza moczowego zawierający chlorowoderek oksybutyniny, 1mg/ml) stosowanego w ramach programu lekowego w hamowaniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Modelowanie przebiegu choroby przeprowadzono wykorzystując

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu były:

- VESOXX® - chlorowoderek oksybutyniny w formie roztworu podawany dopęcherzowo;
- toksyna botulinowa typu A;
- leczenie chirurgiczne tj. zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza.

W przypadku ocenianej jednostki chorobowej leczenie za pomocą chlorowodoru oksybutyniny w formie roztworu podawanego dopęcherzowo, czy też iniekcje toksyny botulinowej typu A do mięśnia wypieracza mają na celu odsunięcie w czasie leczenia chirurgicznego [28]. Stąd wynikać może brak badań porównawczych, gdyż przeprowadzenie takich badań klinicznych byłoby trudne z etycznego punktu widzenia. Wszystkie formy terapii stosowane w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa zapobiegają uszkodzeniu nerek [28]. Biorąc pod uwagę powyższy cel można przypuszczać, że z klinicznego punktu widzenia porównywane technologie medyczne są równorzędne. W konsekwencji jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy kosztów uzyskanych (IC – koszt inkrementalny) u pacjenta stosującego wnioskowaną technologię oraz technologie opcjonalne.

Biorąc pod uwagę dostępność i jakość danych jak również istotną heterogeniczność kliniczną tj. istotne różnice w zakresie populacji chorych włączonych do badań klinicznych, różnice w okresie trwania leczenia/obserwacji jak również częściowy brak spójności ocenianych punktów końcowych, strukturę modelu oraz uwzględnione w nim prawdopodobieństwa zdarzeń dotyczących toksyny botulinowej typu A (poza prawdopodobieństwem niepowodzenia terapii i prawdopodobieństwem powikłań) oraz leczenia chirurgicznego (augmentacja fragmentem jelita/autoaugmentacja) zaczerpnięto z publikacji *Padmanabhan 2011* [10], w której wybraną techniką analityczną była również minimalizacja kosztów. Należy również podkreślić, iż jedynie wyniki poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z właściwą grupą kontrolną dadzą podstawę co do wnioskowania dotyczącego wyższości jednej technologii nad drugą. Stąd przyjęcie techniki minimalizacji kosztów w przypadku ocenianego problemu zdrowotnego wydaje się być podejściem właściwym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania produktu VESOXX® w analizowanej populacji, niemożliwym zatem było przeprowadzenie walidacji konwergencji.

Mając na uwadze ograniczenia wiążące się z zastosowanymi w modelu parametrami, przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której badano wpływ parametrów dotyczących prawdopodobieństw, kosztów oraz zużycia uwzględnionych zasobów na wyniki uzyskane w analizie podstawowej. Wyniki uzyskane w przeprowadzonej analizie wrażliwości nie odbiegały znacząco od wartości uzyskanych w analizie podstawowej.

## 1.9. Wyniki i wnioski końcowe

Szacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w rozważanej populacji chorych związane z refundacją produktu leczniczego VESOXX® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

W rocznym horyzoncie czasowym całkowite koszty leczenia pacjenta z NDO stosującego produkt leczniczy VESOXX® przy uwzględnieniu RSS wynoszą [redacted]

### Wnioski końcowe

Neurogenna nadreaktywność wypieracza u dzieci z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa stanowi poważny problem zdrowotny. Obecnie doustna postać oksybutyniny stanowi podstawę leczenia chorych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza, jednakże z jej podaniem związane jest istotne ryzyko wystąpienia działań ubocznych. Wynika to z jej mało selektywnego mechanizmu działania. Po podaniu doustnym oksybutynina metabolizowana jest w wątrobie do metabolitu o nazwie DEOB, który wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów muskarynowych M1 w mózgu, stąd dochodzi do wystąpienia licznych i nasilonych działań niepożądanych. Do najbardziej uciążliwych działań niepożądanych towarzyszących leczeniu doustną oksybutyniną zalicza się: suchość śluzówek, zaburzenia widzenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia pamięci. Wystąpienie powyższych działań niepożądanych stanowi niejednokrotnie przyczynę przerwania leczenia (z powodu braku *compliance*). Szacuje się, że oksybutyninę w postaci doustnej rzadko stosuje się w terapii ciągłej dłużej niż kilka miesięcy. Ponadto wystąpienie działań niepożądanych skutkuje brakiem możliwości titracji dawki leku do dawki optymalnej (skutecznej). Podsumowując, pomimo, iż doustna postać oksybutyniny stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych, ze względu na jej niekorzystny profil bezpieczeństwa chorzy bardzo często rezygnują z dalszego leczenia z jej udziałem.

Dopęcherzowa postać oksybutyniny stanowi optymalną opcję terapeutyczną u pacjentów samocewnikujących się, u których nie uzyskano skutecznej kontroli neurogennej nadreaktywności wypieracza, gdyż pomijany jest efekt pierwszego przejścia i równocześnie minimalizowana jest ilość krążącego w organizmie metabolitu DEOB. Skutkuje to dużo lepszym profilem bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej miejscowo (tj. dopęcherzowo). Dowodzą tego m.in. wyniki przeglądu systematycznego *Guerra 2008* [29], którego autorzy wskazują, iż miejscowe podanie oksybutyniny u dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza związane jest ze spadkiem częstości i nasilenia działań niepożądanych obserwowanych po doustnym podaniu leków antycholinergicznym. Korzystny profil bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej do pęcherza moczowego został również przedstawiony w publikacji *Humblett 2015* [8], której autorzy wskazali, iż w okresie 15 lat leczenia poddawanych cewnikowaniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z rozszczepienia bądź uszkodzenia kręgosłupa nie odnotowano istotnych, systemowych zdarzeń niepożądanych związanych z oksybutyniną podawaną dopęcherzowo.

Głównym celem leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza jest osiągnięcie i utrzymanie prawidłowego ciśnienia w pęcherzu/uzyskanie odpowiedniej pojemności pęcherza moczowego. Pozwala to na uniknięcie trwałego uszkodzenia zarówno samego pęcherza moczowego, jak i moczowodów i nerek. Przetrwali, utrzymujący się stan braku skutecznego leczenia (wyrażający się m.in. podwyższonym ciśnieniem w pęcherzu moczowym) w szybkim tempie prowadzi do cofania się moczu i w konsekwencji do uszkodzenia nerek, zwiększając ryzyko zgonu chorego. Skuteczność terapii z udziałem oksybutyniny podawanej dopęcherzowo została potwierdzona w próbie klinicznej o 15-letnim okresie obserwacji [6, 7, 8]. W przytoczonym badaniu zastosowanie ocenianej interwencji wiązało się m.in. z istotną poprawą pojemności pęcherza wyrażoną w percentylach wartości referencyjnych dotyczących osób zdrowych skorygowanych o wiek, trwałym zmniejszeniem ciśnienia wypieracza na końcu fazy wypełnienia, osiągnięciem u niemal wszystkich chorych (za wyjątkiem 1 pacjenta) wartości ciśnienia wypieracza < 40 cm H<sub>2</sub>O, z istotnym statystycznie zwiększeniem podatności pęcherza (*compliance*) wyrażonym w jednostkach Wahl, poprawą w zakresie występowania i stopnia ciężkości refluksu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) [5].

Kwestią mniej istotną klinicznie, lecz ważną z perspektywy pacjentów dotkniętych NDO jest poprawa w zakresie nietrzymania moczu. Oksybutynina podawana dopęcherzowo wykazała skuteczność również w tym zakresie, gdyż po jej zastosowaniu wykazano wyraźną poprawę kontynencji bądź uzyskanie suchości socjalnej. Obserwowane przywrócenie bardzo dobrej kontroli oddawania moczu wiązało się z poprawą jakości życia, co w przytoczonej uprzednio próbie klinicznej [6, 7, 8] zmierzono przy użyciu skali Linkert i *International Consultation on Incontinence Questionnaire* (ICIQ-SF).



Wnioskowane finansowanie produktu leczniczego VESOXX® w ramach programu lekowego obejmuje grupę chorych dzieci o szczególnych, niezaspokojonych potrzebach medycznych, tj. dzieci od 6 do 18 lat, u których nie udało się uzyskać skutecznej kontroli nad objawami choroby za pomocą szeroko stosowanych doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Brak skutecznej kontroli w powyższej populacji skutkuje ryzykiem przetrwale podwyższonego ciśnienia w pęcherzu moczowym prowadzącym w konsekwencji do rozwoju niewydolności nerek i zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych. Wnioskowana populacja dzieci stanowi wyselekcjonowaną grupę chorych, o niewielkiej liczebności [12], u których skuteczność i bezpieczeństwo dopęcherzowego podania oksybutyniny zostały poparte kilkunastoletnimi obserwacjami [5].

**Finansowanie produktu leczniczego VESOXX® w ramach proponowanego programu lekowego zapewni chorym dzieciom dostęp do mało inwazyjnej opcji terapeutycznej, pozwalającej na odsunięcie w czasie leczenia chirurgicznego i zapewniającej bezpieczną i skuteczną kontrolę nad neurogenną nadreaktywnością wypieracza minimalizując tym samym ryzyko rozwoju niewydolności nerek.**

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego VESOXX®.

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medline, Embase, The Cochrane Library (przez OVID)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	The Cochrane Library
1.	'oxybutynin hydrochloride' OR 'oxybutynin chloride' OR '4 diethylamino 2 butynyl alpha cyclohexyl alpha hydroxybenzeneacetate' OR '4 diethylamino 2 butynyl alpha phenylcyclohexaneglycolate' OR 'oxybutynin' OR 'vesoxx' OR 'vesolox'	1 709	6 699	629

Data ostatniego wyszukiwania: 15.05.2023 r.

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 05.06.2023 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR oxybutynin chloride OR 4 diethylamino 2 butynyl alpha cyclohexyl alpha hydroxybenzeneacetate OR 4 diethylamino 2 butynyl alpha phenylcyclohexaneglycolate OR oxybutynin OR vesoxx OR vesolox	33

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 05.06.2023 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR vesoxx OR vesolox	24

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 05.06.2022 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride	0
2.	vesoxx	0
3.	vesolox	0
4.	#1 OR #2 OR #3	0

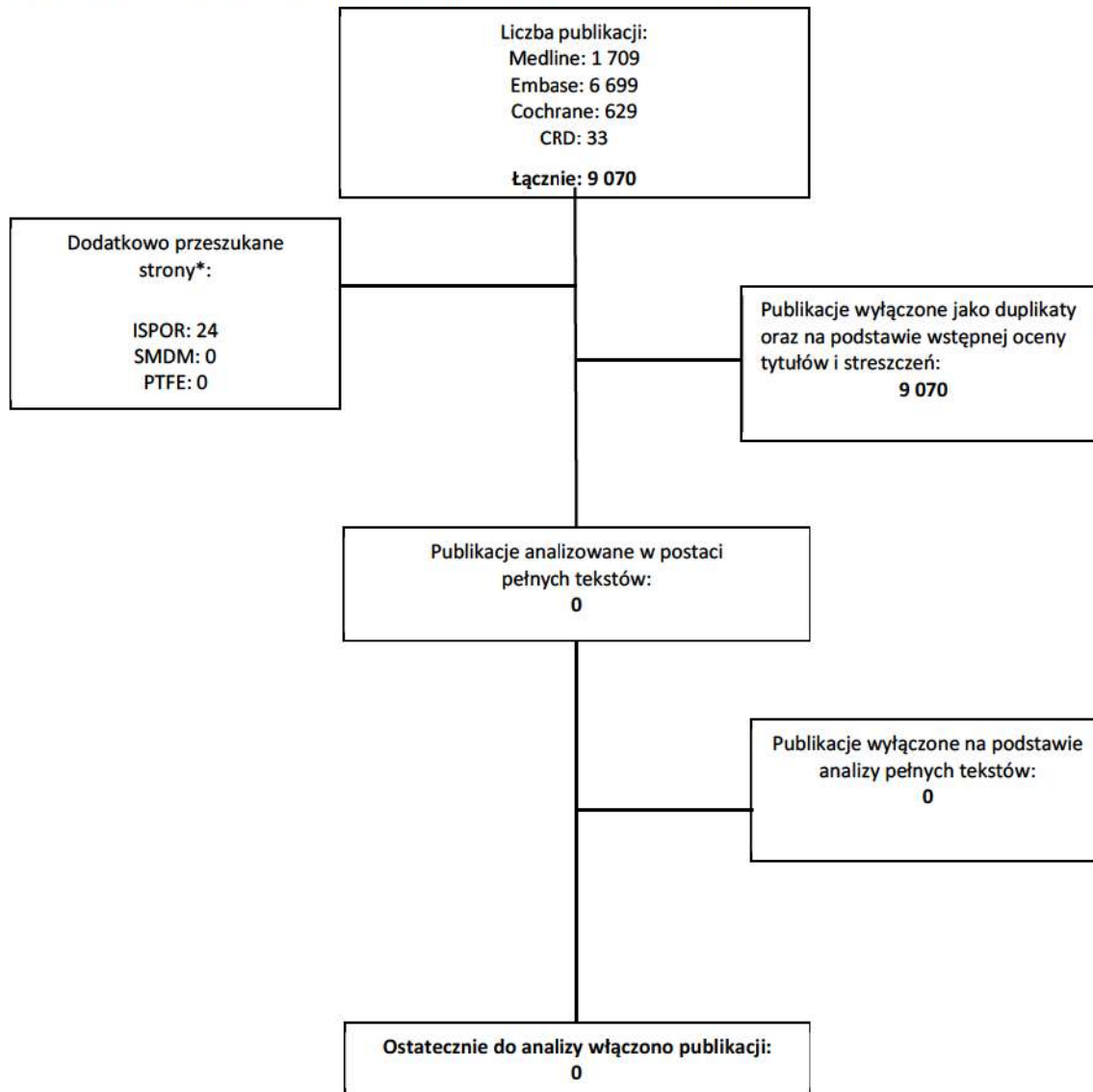
**Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 05.06.2022 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride	0
2.	vesoxx	0
3.	vesolox	0
4.	#1 OR #2 OR #3	0

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



\*ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu VESOXX®, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przeszukano również strony ISPOR, SMDM i PTFE

### 2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz badających rozważany problem zdrowotny.

Tabela 24. Analizy ekonomiczne badające rozważany problem zdrowotny

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Padmanabhan 2011 [7]
Interwencje	Toksyna botulinowa typu A (BTX), zabieg chirurgiczny (autoaugmentacja bądź enterocystoplastyka) (AC)
Populacja	Pacjenci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza, u których zastosowanie leków antycholinergicznym i czystego okresowego cewnikowania było niewystarczające do utrzymania bezpiecznego ciśnienia w pęcherzu moczowym i kontynencji
Technika analityczna	Analiza kosztów (minimalizacja kosztów)
Sposób modelowania	Model decyzyjny
Horyzont	5-letni
Dyskontowanie	Brak
Kraj/Perspektywa	Stany Zjednoczone/ płatnika

Wyniki i wnioski	Parametr	BTX	AC
	Jedno podania	2 946,83 \$	25 041,53\$
	Koszty całkowite	28 065 \$	33 272 \$

BTX jest terapią mniej kosztowną niż leczenie operacyjne w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Kim 2022 [30]
Interwencje	Toksyna botulinowa typu A (BTX), augmentacja pęcherza
Populacja	Pacjenci pediatryczni z oporną, neurogenną nadreaktywnością wypieracza z rozszczepieniem kręgosłupa
Technika analityczna	Analiza kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont	10-letni
Dyskontowanie	Brak
Kraj/Perspektywa	Stany Zjednoczone/ płatnika

Wyniki i wnioski	Parametr	BTX	AC
	Jedno podanie	2 521,75 \$	51 798,72\$
	Koszty całkowite (wartość średnia)	124 858,80 \$	123 473,40 \$

BTX jest terapią nieco bardziej kosztowną niż leczenie operacyjne w 10-letnim horyzoncie czasowym.

### 2.2. Wyszukiwanie użyteczności

Z uwagi na wybraną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.

### 2.3. Średnie ceny za punkt

Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację docelową (dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych) w niniejszej analizie przyjęto, że rozliczanie świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych odbywa się w ramach zakresu: urologia dziecięca. Średnią cenę za punkt w tym zakresie (oddzielnie dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i dla leczenia szpitalnego) wyznaczono w oparciu o dane zaczerpnięte z Informatora o zawartych umowach przez poszczególne oddziały NFZ w 2023 r. [21].

W tabeli poniżej zestawiono średnie ceny za punkt z poszczególnych wojewódzkich oddziałów NFZ, które posłużyły w niniejszej analizie do wyznaczenia średnich cen/punkt uwzględnionych w kalkulacjach kosztów świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych.

Tabela 25. Średnie ceny za punkt w zakresie: urologia dziecięca

Oddział Wojewódzki NFZ	Średnia cena/pkt w 2023 r. [PLN] *
<i>Rodzaj świadczenia: Ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>	
Kujawsko -Pomorski OW NFZ	1,54
Lubelski OW NFZ	1,54
Lubuski OW NFZ	1,54
Łódzki OW NFZ	1,55
Wielkopolski OW NFZ	1,54
<b>Średnia cena/pkt uwzględniona w analizie [PLN]</b>	<b>1,54</b>
<i>Rodzaj świadczenia: Leczenie szpitalne</i>	
Mazowiecki OW NFZ	1,62
Dolnośląski OW NFZ	1,60
Kujawsko-Pomorski OW NFZ	1,60
Lubuski OW NFZ	1,61
Łódzki OW NFZ	1,55
Małopolski OW NFZ	1,63
Podkarpacki OW NFZ	1,64
Podlaski OW NFZ	1,54
Pomorski OW NFZ	1,57
Śląski OW NFZ	1,69
Świętokrzyski OW NFZ	1,68
Warmińsko-Mazurski OW NFZ	1,58
Wielkopolski OW NFZ	1,63
<b>Średnia cena/pkt uwzględniona w analizie [PLN]</b>	<b>1,61</b>

\* stan na 18.05.2023



### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.  
[Redacted]
6. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self)catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. *Eur J Pediatr Surg* 5, 1 (1995), 31-34.
7. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*. 1998 Sep;160(3 Pt 2):1084-7; discussion 1092.
8. Humblet M, Verpoorten C, Christiaens MH, Hirche H, Jansen K, Buyse G, van Gool JD. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: with special reference to age-dependent parameters. *Neurourol Urodyn*. 2015 Apr;34(4):336-42.  
[Redacted]
11. Padmanabhan P1, Scarpero HM, Milam DF, Dmochowski RR, Penson DF. Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol*. 2011 Feb;29(1):51-7. doi: 10.1007/s00345-010-0618-3. Epub 2010 Nov 26.
12. Franco I, Hoebeke PB, Dobremez E. Long-term safety and tolerability of repeated treatments with onabotulinumtoxin A in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2023;209(4):774-784.  
[Redacted]
14. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020, *Monitor Polski* (M.P. z 2022 r., poz. 1039), <https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/9/1/obw.pkb.miesz.2018-2020.pdf>; data dostępu: 05.06.2023.
15. WHO. ATC/DDD Index 2022 [[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)]. Ostatni dostęp 24.05.2023
16. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późn. zmianami.
17. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późn. zmianami.
18. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późn. zmianami.
19. Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z późn. zmianami.
20. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. z późn. zmianami.
21. Informator o zawartych umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. [<https://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>]. Stan na 18.05.2023 r.
22. Sulisławski J, Urbanowicz W. Zastosowanie toksyny botulinowej typu A (BTx A) u dzieci z nadaktywnym i/lub spastycznym wy pieraczem – doniesienie wstępne. *Urologia Polska* 2008/61/4.

23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Załącznik B.73. Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31).
24. Zarządzenie nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn. zmianami).
25. Pietrzyk J. Zakażenia układu moczowego u dzieci. Medycyna Praktyczna 2016. [<https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/ukladmoczowy/75067,zakazenia-ukladu-moczowego>]
26. Dybowski B. Postępowanie w przypadku całkowitego i częściowego zatrzymania moczu. Przegląd Urologiczny 2010/3 (61) [<http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1962>].
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego VESOXX® [<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>]. Ostatni dostęp: 05.06.2023
28. Chrzan R, Koszutski T, Apoznański W, Cygan A, Skobejko-Włodarska L. Grupa ekspertów powołana przez Prezesa PTUD dr. med. Piotra Gastoła. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej dotyczące postępowania u dzieci z neurogenną dysfunkcją dolnych dróg moczowych. Analiza przypadków. *Pediatrics*. 1/2021.
29. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):1091-7.
30. Kim S.J., Nang Q.G., RoyChoudhury A., Kern A.J.M., Sheth K., Jacobs M., Poppas D.P., Akhavan A. Cost comparison of intra-detrusor injection of botulinum toxin versus augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity in children. *J Pediatr Urol*. 2022 Feb 7;S1477-5131(22)00058-4. doi: 10.1016/j.jpuro.2022.01.021.

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego VESOXX®.....	13
Tabela 2. Prawdopodobieństwa wykorzystane w modelu wraz z zakresem testowanym w analizie wrażliwości .....	17
Tabela 3. Koszt produktu leczniczego VESOXX® .....	20
.....	21
.....	22
.....	22
.....	23
Tabela 8. Miesięczny koszt CIC.....	23
.....	24
.....	24
.....	25
Tabela 12. Zestawienie parametrów kosztowych uwzględnionych w modelu.....	26
Tabela 13. Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ .....	28
Tabela 14. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) .....	28
Tabela 15. Wyniki analizy ekonomicznej.....	29
Tabela 16. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości .....	30
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości.....	32
.....	33
Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w <i>Medline, Embase, The Cochrane Library</i> (przez OVID) .....	37
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 05.06.2023 r.) .....	37
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 05.06.2023 r.) .....	37
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 05.06.2022 r.) .....	37
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 05.06.2022 r.) .....	37
Tabela 24. Analizy ekonomiczne badające rozważany problem zdrowotny.....	39
Tabela 25. Średnie ceny za punkt w zakresie: urologia dziecięca.....	40