

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Vesoxx[®]
(oksybutynina dopęcherzowa)
w leczeniu neurogennej
nadreaktywności wypieracza wśród
dzieci w wieku od 6 do 18 lat
z uszkodzeniem lub
rozszczeniem kręgosłupa
(spina bifida) w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.423.1.25.2024.4.KO

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, maj 2024

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.25.2024.4.KO I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

I. Uwagi do całości analiz:

Ad. 1.

UWAGA AOTMIT:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Ad. 2.

UWAGA AOTMIT:

„Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia musi występować NNW (neurogena nadreaktywność mięśnia wypieracza) wynikająca z uszkodzenia rdzenia kręgowego lub z rozszczepienia kręgosłupa. Niemniej, w analizach uwzględniono jedynie uszkodzenie rdzenia kręgowego powstałe wskutek urazu (SCI). Proszę o odniesienie się do kwestii możliwości stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów, u których występuje uszkodzenie rdzenia kręgowego wynikające z innych (nieurazowych) przyczyn, np. jatrogennych, stanu zapalnego lub chorób demielinizacyjnych.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę brak zawężenia programu lekowego do uszkodzenia rdzenia kręgowego powstałego wskutek urazu, proszę o dostosowanie analiz farmakoekonomicznych tak, aby obejmowały całą populację pacjentów, określoną zapisami ocenianego programu lekowego.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Wnioskodawca podkreśla, iż kryteria włączenia do Programu Lekowego (PL) dla VESOXX są tożsame z tymi uwzględnionymi w ramach przedłożonych analiz HTA i obejmują populację chorych z neurogeną nadreaktywnością mięśnia wypieracza wynikającą z uszkodzenia rdzenia kręgowego (SCI) lub z rozszczepienia kręgosłupa (SB).

We wszystkich przedłożonych analizach HTA kryteria obejmowały pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), a zatem zgodnie z wnioskowanymi zapisami programu lekowego. W ramach przeglądu danych epidemiologicznych dotyczących rozważanego zagadnienia obok informacji na temat epidemiologii nadreaktywności wypieracza, rozszczepienia kręgosłupa czy też uszkodzenia rdzenia kręgowego (ogółem) zaprezentowano między innymi dane dotyczące urazów kręgosłupa przebiegających z jednoczesnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Nie oznacza to jednak, że w analizach ograniczono się jedynie do uszkodzeń rdzenia kręgowego wskutek urazu. Przeciwnie – w ramach oszacowania populacji docelowej (tj. dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogeną 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) posłużono się danymi dotyczącymi uszkodzeń kręgosłupa (SCI) ogółem, pochodzącymi z przeprowadzonych konsultacji eksperckich.

Zaakceptowany projekt programu lekowego B.73. w ramach szczegółowych kryteriów kwalifikacji do terapii chlorowodorkiem oksybutyniny (pkt. 1.2.2.) zawiera doprecyzowanie wnioskowanej populacji docelowej (NNW

wynikająca z uszkodzenia rdzenia kręgowego lub z rozszczepienia kręgosłupa). Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego (w ramach AKL), jak również sposób oszacowania populacji docelowej (w ramach BIA) odnoszą się do populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością mięśnia wypieracza wynikającą z uszkodzenia rdzenia kręgowego (SCI) lub rozszczepienia kręgosłupa (SB), i są spójne z tymi wskazanymi w ramach Programu Lekowego (PL), pokrywając całość wnioskowanej populacji docelowej. Nie zachodzi zatem konieczność dostosowania przedłożonych analiz, tak aby były one zgodne z zapisami Programu Lekowego, gdyż taka populacja została już ujęta w przedłożonym raporcie HTA.

Natomiast zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym 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 antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. A zatem istnieje możliwość stosowania produktu VESOXX w szerszej populacji pacjentów niż wskazana w zaakceptowanym projekcie programu lekowego.

Ad. 3.

UWAGA AOTMIIT:

„Ponadto w ramach opisu problemu zdrowotnego należy przedstawić informacje dotyczące zależności pomiędzy zespołem pęcherza nadreaktywnego a ocenianym wskazaniem (czy oceniana populacja jest rozłączna/zawiera się we wskazaniu zespół pęcherza nadreaktywnego).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej przedstawiono informacje potwierdzające brak zależności pomiędzy zespołem pęcherza nadreaktywnego (OAB) a ocenianym wskazaniem tj. neurogenną nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (ang. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO). A zatem oceniana populacja z NDO jest rozłączna względem populacji z OAB.

Neurogenna nadreaktywność wypieracza (NDO) to wrodzone lub nabyte wystąpienie hyperrefleksji mięśnia wypieracza pęcherza moczowego **będące skutkiem uszkodzenia układu nerwowego (na skutek wad wrodzonych/chorób nabytych) [3].**

Zgodnie z definicją *International Continence Society* o diagnozie zespołu pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder syndrome*, OAB) mówimy, w przypadku, gdy obserwujemy zespół zaburzeń mikcji manifestujący się potrzebą pilnego oddawania moczu, któremu zwykle towarzyszy częste oddawanie moczu i nokturia, **występujące pomimo wykluczenia ewentualnych infekcji dróg moczowych jak również innych patologii dróg moczowych. Zatem w przypadku OAB nie udaje się ustalić przyczyny obserwowanych zaburzeń mikcji, a diagnoza dokonywana jest wyłącznie na podstawie objawów [4].**

Neurogennej nadreaktywności wypieracza (NDO) mogą towarzyszyć objawy podobne do objawów idiopatycznego OAB, takie jak nietrzymanie moczu, zwiększenie częstości mikcji lub nokturia. Niemniej jednak objawy te spowodowane są zaburzeniami pracy pęcherza moczowego spowodowane uszkodzeniem układu nerwowego (na skutek wad wrodzonych/chorób nabytych).

Podsumowując, biorąc pod uwagę, iż w przypadku NDO przyczyną obserwowanych objawów (wynikających z zaburzeń pracy wypieracza) są wady/uszkodzenia układu nerwowego, podczas gdy w przypadku OAB w toku diagnozy nie udaje się ustalić przyczyny występujących objawów (wykluczając tym samym obecność przyczyn neurologicznych) należy stwierdzić, iż populacja wnioskowana jest rozłączna z populacją chorych cierpiących z powodu OAB.

Ad. 4.

UWAGA AOTMIIT:

„Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, leczenie produktem VESOXX można rozpocząć w przypadku braku skutecznej kontroli NNW za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi.

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi EAU 2024 u pacjentów z pęcherzem neurogennym istnieje również możliwość zastosowania doksazosyny, która należy do grupy antagonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Doksazosyna jest również objęta refundacją m.in. w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18. roku życia.

Biorąc powyższe pod uwagę doksazosyna wydaje się stanowić technologię opcjonalną możliwą do zastosowania w ocenianej populacji, co nie zostało omówione i uwzględnione w przedłożonych analizach. Tym samym, analizy farmakoekonomiczne powinny zostać uzupełnione w powyższym zakresie.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż doksazosyna należąca do grupy antagonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej w leczeniu nadreaktywności mięśnia wypieracza, gdyż zgodnie z zaleceniami EAU stosowana jest w celu obniżenia przeszkody podpęcherzowej, ułatwiając wydalanie moczu a tym samym zmniejszając zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji (PVR). Wystąpienie przeszkody podpęcherzowej i/lub zalegania moczu w pęcherzu po mikcji jest charakterystyczne dla niedoczynności wypieracza (ang. *detrusor underactivity*, DU), zatem uwzględnienie jej jako technologii opcjonalnej nie znajduje uzasadnienia klinicznego. A zatem brak jest uzasadnienia, aby przedłożone analizy farmakoekonomiczne zostały uzupełnione w zakresie wskazanej interwencji.

Wnioskodawca potwierdza, że przywołane przez AOTMiT wytyczne EAU 2024 [3,5]¹ wskazują na możliwość zastosowania alfa-blokerów (w tym doksazosyny) w terapii pęcherza neurogennego, jednakże dotyczy to sytuacji, gdy chory cierpi z powodu zaburzeń w oddawaniu moczu. Zgodnie z wytycznymi celem terapii alfa-blokerami jest obniżenie przeszkody podpęcherzowej (ang. *bladder outlet obstruction/resistance*, BBO) i tym samym zmniejszenie zalegania moczu w pęcherzu po mikcji (ang. *post residual volume*, PVR). Zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji (PVR) jest konsekwencją BBO i/lub niedoczynności wypieracza [3, 5], a leki z grupy alfa-1 blokerów dzięki temu, iż receptory alfa-1-adrenergiczne znajdują się m.in. w ujściu pęcherza moczowego (cewka), blokując ich działanie, ułatwiają całkowite opróżnienie pęcherza moczowego.

Należy przypomnieć, że **celem leczenia neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego jest ochrona górnego pietra dróg moczowych (nerek) przed jego uszkodzeniem**, gdyż nieleczony, wysokociśnieniowy pęcherz moczowy będzie skutkował występowaniem odpływu pęcherzowo-moczowodowego, czyli cofaniem się moczu do moczowodów i nerek. Zatem w przypadku NDO konieczne jest zmniejszenie ciśnienia śródpęcherzowego. W tym celu stosuje się cholinolityki, które blokując obecne w pęcherzu receptory muskarynowe rozkurczają jego mięśniówkę (wypieracz), normalizując tym samym ciśnienie śródpęcherzowe. Według wytycznych EAU oksybutynina stanowi aktualnie leczenie z wyboru w przypadku stwierdzenia neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego [3, 5].

Podsumowując, leczenie doksazosyną stosowane jest w przypadku zaburzeń mikcji u chorych, u których stwierdza się wystąpienie przeszkody podpęcherzowej i/lub niskociśnieniowego pęcherza celem ułatwienia całkowitego opróżnienia pęcherza po mikcji. Jej działanie nie wiąże się z redukcją ciśnienia/powiększeniem pojemności pęcherza moczowego. Zatem wskazanie, iż lek ten stanowi alternatywną opcję leczenia chorych z NDO nie znajduje uzasadnienia klinicznego.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Ad. 5.

UWAGA AOTMiT:

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie:

- rekomendacje refundacyjne: *odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (Holandia) dotyczącą produktu leczniczego Vesolox, przy czym nie przedstawiono szczegółowego opisu komentarza/uzasadnienia do przyjętej rekomendacji.*

¹ “Decreasing bladder outlet resistance: α -blockers (e.g. tamsulosin, naftopidil and silodosin) seem to be effective for decreasing bladder outlet resistance, PVR and AD [231-235]” - *Neuro-Urology*

“Alpha-adrenergic antagonists may facilitate emptying the bladder in children with neurogenic bladder [760]. Doxazosin with an initial dose of 0.5 to 1.0 mg or tamsulosin hydrochloride in a medium (0.0002-0.0004 mg/kg/day) or high dose (0.0004-0.0008 mg/kg/day) has been given to children with neurogenic bladders [760-762]. It was well tolerated but not effective at least in one study [761].” - *Pediatric Urology*

- wyszukiwanie publikacji: w analizie klinicznej ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.05.2023 r. (bazy Medline, Embase oraz The Cochrane Library) i 25.05.2023 r. (rejestry badań klinicznych), w analizie ekonomicznej dnia 15.05.2023 r. (Medline, Embase oraz The Cochrane Library) i 5.06.2023 r. (baza CRD, strony internetowe: ISPOR, PTFE, SMDM);

Ponadto, przedłożone analizy należy zaktualizować zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego (kryteria włączenia/wyłączenia, schemat i zakres monitorowania terapii etc.).

W ramach wytycznych klinicznych należy uwzględnić również najnowsze wytyczne EAU 2024.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Wychodząc naprzeciw komentarzowi Agencji w zakresie aktualności analiz na dzień złożenia wniosku uzupełniono wskazane w piśmie elementy, poprzez uwzględnienie wytycznych EAU 2024 oraz wskazanie uzasadnienia dla rekomendacji refundacyjnej dla Vesolox (Holandia).

Przeprowadzono także aktualizację wyszukiwania danych w analizie klinicznej w bazach informacji medycznej, w wyniku której nie zidentyfikowano nowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Ponadto, przeprowadzono również aktualizację wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach informacji medycznej a także na wskazanych stronach internetowych. W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania produktu VESOXX® w analizowanej populacji.

Odniesiono się również do konieczności aktualizacji analiz HTA wynikającej ze zmian wprowadzonych w treści uzgodnionego programu lekowego.

Uzupełniono wskazane przez AOTMiT elementy poprzez uwzględnienie najnowszych wytycznych EAU z 2024 oraz uzasadnienia dla pozytywnej rekomendacji refundacyjnej (Holandia). Uzupełnienia zawarto w załączniku nr 2 w Tabela 3-Tabela 4.

Przeprowadzono również aktualizację wyszukiwania w bazach *Medline, Embase oraz The Cochrane Library* jak również w rejestrach badań klinicznych i bazie CRD, stronach internetowych ISPOR, PTFE oraz SMDM uwzględniając okres od ostatniej wskazanej powyżej daty wyszukiwania do dnia 07.05.2024 (w przypadku baz *Medline, Embase oraz The Cochrane Library* i rejestrów badań klinicznych) oraz dnia 13.05.2024 r (w przypadku bazy CRD oraz stron internetowych ISPOR, PTFE oraz SMDM). W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analiz.

W Załączniku nr 2 Tabela 5 - Tabela 12 przedstawiono zaktualizowane strategie wyszukiwania w bazach informacji medycznych/stronach internetowych. Ponadto, w Załączniku nr 2 Rysunek 1 - Rysunek 3 zaprezentowano diagramy selekcji doniesień naukowych wg. najnowszego wzoru PRISMA z 2020 roku, spełniając jednocześnie prośbę AOTMiT skierowaną w punkcie III.9 dotyczącym nieuwzględnienia w AKL najbardziej aktualnej wersji diagramu PRISMA. Diagram ten zastosowano również w odniesieniu do wyszukiwania analiz ekonomicznych (Rysunek 4).

Wprowadzone zmiany w analizie wpływu na budżet (BIA) oraz analizie ekonomicznej (AE) związane z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego dotyczyły

Szczegółowe kalkulacje przeprowadzono w modelu ekonomicznym i arkuszu kalkulacyjnym BIA dołączonych do niniejszego uzupełnienia (pliki AE_VESOXX_aktualizacja oraz BIA_VESOXX_aktualizacja), a wyniki obu analiz zaprezentowano w Załączniku nr 3 i Załączniku nr 6 do uzupełnienia.

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

Ad. 6.

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

W ramach kryteriów włączenia do przeglądu jako jeden z komparatorów wskazano leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja pęcherza fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja). Równocześnie wykluczono leczenie chirurgiczne w „asyście robota”.

Należy wskazać, że w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego brak jest informacji na temat możliwości stosowania leczenia chirurgicznego w „asyście robota” w ocenianej populacji. Tym samym, jej wykluczenie wymaga uzasadnienia.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dla wykluczenia procedur medycznych mających na celu powiększenie pęcherza moczowego przeprowadzonych w „asyście robota chirurgicznego” wskazując, iż obecnie wykorzystanie robotów chirurgicznych w celu powiększenia pęcherza moczowego u chorych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego nie jest praktykowane i finansowane w Polsce.

Zgodnie z definicją [8] zabiegi w asyście robota (*ang. robot-assisted surgery*) polegają na wykorzystaniu robota (jego ramion) celem przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Proces ten jest sterowany najczęściej za pomocą konsoli przez operatora (chirurga). Oznacza to, że lekarz przeprowadzający zabieg nie ma styczności (kontakt) z polem operacyjnym (ciałem chorego).

W Polsce tego typu zabiegi od niedawna są przeprowadzane głównie w obszarze onkologii. Obecnie operacje robotyczne wykonywane są w kilkunastu ośrodkach w Polsce. Szacowany koszt operacji z udziałem robota jest istotnie wyższy od kosztu tradycyjnego zabiegu chirurgicznego i wynosi w przypadku zabiegów onkologicznych ok. 30 000 PLN [9]. Finansowanie (rozliczenie hospitalizacji) operacji robotycznych dotyczy aktualnie następujących grup:

- L31R - Radykalna prostatektomia z zastosowaniem systemu robotowego,
- M22R - Leczenie chirurgiczne nowotworu złośliwego macicy z zastosowaniem systemu robotowego,
- F45R - Leczenie chirurgiczne nowotworu złośliwego jelita grubego z zastosowaniem systemu robotowego [10],

a zatem ogranicza się jedynie do wskazań onkologicznych: raka gruczołu krokowego, raka macicy oraz jelita grubego. Zgodnie z najnowszymi Statystykami NFZ [11] w 2022 r. przeprowadzono 2150 hospitalizacji w zakresie grupy L31R. Brak takich danych dla innych operacji z zastosowaniem systemu robotowego. Zatem aktualnie zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza w asyście robota nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce [10].

Co więcej, zabiegi chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza moczowego (zarówno autoaugmentacja jak i augmentacja wybranym fragmentem jelita cienkiego) są w Polsce finansowane jako operacje otwarte lub laparoskopowe – brak dostępnych procedur uwzględniających zastosowanie systemu robotowego [12].

Zatem operacje chirurgiczne polegające na powiększeniu pęcherza moczowego przeprowadzane w asyście robota nie stanowią standardu postępowania (praktyki klinicznej w Polsce) i nie są finansowane w ramach NFZ. Aktualnie powiększenie pojemności pęcherza moczowego przeprowadza się w Polsce metodą otwartą lub laparoskopowo, dlatego wykluczenie z analizy danych klinicznych odnoszących się do leczenia chirurgicznego w asyście robota jest uzasadnione.

Ad. 7.**UWAGA AOTMIT:**

„AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust.1 pkt 4 lit c Rozporządzenia).

Kryteria selekcji w zakresie punktów końcowych należy uzupełnić zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaprezentowano uzasadnienie wskazujące, że zakres punktów końcowych będących przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej obejmuje wszystkie punkty końcowe (tzw. wskaźniki skuteczności) dotyczące chlorowodoru oksybutyniny zaprezentowane w Programie Lekowym.

[Redacted text block]

Szczegółowego wyboru punktów końcowych dokonano w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 5, gdzie wskazano, iż zgodnie z wytycznymi właściwymi punktami końcowymi są wszelkiego rodzaju punkty końcowe odnoszące się do braku wystąpienia powikłań odległych w tym uszkodzenia nerek, konieczności transplantacji nerek itp. **Jednakże mając na uwadze relatywnie długi czas do ich wystąpienia w praktyce w projektowaniu badań klinicznych dopuszcza się wykorzystywanie zastępczych punktów końcowych koncentrujących się głównie wokół oceny wybranych paramentów badania urodynamicznego**, doprecyzowując, iż w ramach parametrów badania urodynamicznego (cystometrii), w przypadku dostępności danych w badaniach włączonych w AKL uwzględnione będą co najmniej następujące parametry:

- a. Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza;
- b. Maksymalne ciśnienie wypieracza;
- c. Podatność pęcherza, tj. zależności pomiędzy przyrostem objętości wypełnienia pęcherza a ciśnieniem.
- d. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza wynosiło poniżej 40 cm H₂O.

W praktyce w AKL wyekstrahowano z badań wszystkie mierzone w ramach badania urodynamicznego parametry, w tym (jeśli oceniano w badaniu) [Redacted text]

Niemniej jednak przeprowadzono powtórny weryfikację pod kątem kompletności ekstrakcji dla punktów końcowych stanowiących wskaźniki skuteczności w PL z tymi przedstawionymi w AKL. Ostatecznie wskazując, iż wszystkie dostępne w badaniach włączonych dane kliniczne odnoszące się do punktów końcowych

wskazanych w PL

zostały przedstawione w ramach AKL (jeśli dostępne).

Ad. 8.

UWAGA AOTMiT:

„AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Zgodnie przedstawionymi kryteriami włączenia i wyłączenia do przeglądu dla interwencji i komparatorów włączano jedynie badania RCT oraz prospektywne badania kliniczne, a wykluczano inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia. Równocześnie, do analizy włączono badania wtórne dla interwencji (przeglądy systematyczne Guerra 2008 i Shen 2022), nie uwzględniono natomiast badań wtórnych dla komparatorów. Powyższe wymaga przedstawienia odpowiedniego uzasadnienia lub uzupełnienia analizy o badania wtórne dla komparatorów.

Ponadto, włączone przeglądy systematyczne dotyczące ocenianej interwencji oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR-2. Niemniej nie przedstawiono szczegółowego opisu dotyczącego uzyskanej oceny, w tym również wyników dla poszczególnych domen.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Uzasadnienie dotyczące nieuwzględnienia przeglądów systematycznych dla komparatorów przedstawiono poniżej. Ponadto, szczegółowa ocena przeglądów systematycznych włączonych w AKL według skali AMSTAR-2 znajduje się w Załączniku nr 2. Tabela 13.

Zgodnie z zapisami § 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań..... [1], konieczne jest wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b. tj. punktu a) odnoszącego się do charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania (populacja) oraz b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (interwencji). Zatem konieczne jest zidentyfikowanie przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia jedynie w zakresie populacji i interwencji, będącej przedmiotem oceny i takie podejście zastosowano w analizie klinicznej dla VESOXX. Warto wyjaśnić, iż w przypadkach szczególnych np., choroba rzadka, nie udaje się zidentyfikować przeglądów systematycznych uwzględniających badania porównujące interwencję z wybranymi na potrzeby analizy komparatorami, ze względu na ograniczenia istniejących badań (np. badania bez grupy kontrolnej), zatem niemożliwe jest bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej interwencji ocenianej i komparatora. Taka sytuacja miała miejsce również w tym szczególnym przypadku, gdzie dla interwencji dysponowano (z pojedynczymi wyjątkami) badaniami jednoramiennymi, stąd zidentyfikowane w literaturze przeglądy systematyczne prezentowały istniejące dowody naukowe dla samej interwencji. Podsumowując, kwestia uwzględnienia przeglądów systematycznych poświęconych wyłącznie efektywności klinicznej komparatorów (w sytuacji, gdy brak jest przeglądów systematycznych bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami) nie jest obowiązkowa w świetle przepisów wskazanych w Rozporządzeniu. W takiej sytuacji prezentacja wyłącznie przeglądów systematycznych dla samej ocenianej interwencji jest wystarczająca, co więcej podobne podejścia można zidentyfikować podczas analizy dokumentów refundacyjnych dla innych leków dostępnych na stronie BIP AOTMiT.

Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych w AKL według skali AMSTAR-2 przedstawiono w Załączniku nr 2. Tabela 13.

Ad. 9.

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

W analizie przedstawiono nieaktualny wzór diagramu PRISMA, aktualny można znaleźć na stronie: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaktualizowane diagramy selekcji badań do przeglądu systematycznego dla interwencji i komparatorów według najbardziej aktualnego wzoru PRISMA z 2020 r. znajdują się w Załączniku nr 2: Rysunek 1 – Rysunek 3.

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):**Ad. 10.****UWAGA AOTMiT:**

„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Biorąc pod uwagę brak badań RCT (lub innych badań) wskazujących na przewagę lub równorzędność kliniczną ocenianej interwencji względem komparatorów oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów, polegającą na tabelarycznym zestawieniu wartości dla konsekwencji/wyników zdrowotnych i składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe, bez modelowania kosztów z uwzględnieniem efektów zdrowotnych, rozumianych jako prawdopodobieństwa zdarzeń).

Jednocześnie, w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej wskazano na przeprowadzenie CMA zakładając brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi. Przy czym, w oszacowaniach koszty modelowano uwzględniając zróżnicowane efekty zdrowotne (np. niepowodzenie leczenia) analizowanych interwencji raportowane m.in. w analizie Padmanabhan 2011 oraz badaniach Buyse 1995 i Franco 2023, co wydaje się zaprzeczać przyjętej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych. Powyższa kwestia wymaga wyjaśnienia.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z sugestią AOTMiT w ramach niniejszego uzupełnienia analizę ekonomiczną przeprowadzono z zastosowaniem techniki konsekwencji kosztów (kalkulacje wykonano w dołączonym modelu ekonomicznym (AE_VESOXX_aktualizacja), a wyniki zamieszczono w Załączniku nr 3).

Ad. 11.**UWAGA AOTMiT:**

„Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz technologie opcjonalne, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia) oraz kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W związku z brakiem RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad uwzględnionymi, refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Nie przedstawiono jednocześnie badań dowodzących równorzędności klinicznej. W związku z powyższym należy przedstawić oszacowania wartości współczynników CER dla wnioskowanej technologii i komparatorów oraz oszacowania ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi komparatora o najniższym CER, w wariancie z uwzględnieniem i w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z sugestią AOTMiT w ramach niniejszego uzupełnienia dokonano kalkulacji współczynników CER dla wnioskowanej technologii i komparatorów jak również oszacowania ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi komparatora o najniższym CER, w wariancie z uwzględnieniem i w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS (kalkulacje przeprowadzono w dołączonym modelu ekonomicznym (AE_VESOXX_aktualizacja), a wyniki zamieszczono w Załączniku nr 3).

Ad. 12.**UWAGA AOTMIT:**

„Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) oraz BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi możliwe jest stosowanie terapii skojarzonych – doustnej i dopęcherzowej – w celu optymalizacji efektu terapeutycznego. Powyższy wariant powinien zostać uwzględniony AE i BIA.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Kwestia zwiększenia dawkowania oraz możliwości zastosowania terapii skojarzonych została poruszona w najnowszych, aktualnych wytycznych *European Association of Urology 2024* [3] w rozdziale dotyczącym zastosowania leków antycholinergicznym w 1.linii leczenia. Cytowane w nim referencje stanowiące wsparcie w zakresie zastosowania terapii skojarzonej i zwiększania dawkowania dotyczą doustnych leków antycholinergicznym.

Wnioskowana interwencja tj. oksybutynina podawana dopęcherzowo stanowi kolejną linię leczenia, stosowaną po niepowodzeniu terapii z udziałem leków antycholinergicznym podawanych doustnie. Powyższe ma odzwierciedlenie w cytowanych wyżej wytycznych EAU 2024 [3] (rozdziały 3.4.2.5.3. oraz 3.4.2.5.4.). Kwestia leczenia NDO z zastosowaniem terapii z udziałem oksybutyniny podawanej dopęcherzowo skojarzonej z terapią doustną nie została poruszona w wytycznych EAU 2024 [3].

W Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej z 2021 r. [13] eksperci dopuścili możliwość stosowania politerapii u pacjentów bez poprawy czynności pęcherza przy zastosowaniu monoterapii, dodając jednak, iż w przypadku takiego postępowania brak jest dowodów opartych na wiarygodnych badaniach klinicznych i należy uzyskać zgodę pacjenta i opiekunów na jego zastosowanie. Należy przy tym zaznaczyć, iż brak podstaw do stwierdzenia by eksperci wskazywali chlorowodorek oksybutyniny podawany dopęcherzowo jako składnik politerapii, gdyż na czas powstania Zaleceń nie był on dostępny w Polsce.

Różnego rodzaju terapie skojarzone stosowane są rzadko, stanowiąc leczenie ostatniej szansy przed podjęciem decyzji o interwencji chirurgicznej. Tego typu terapie nie zostały jednak poddane badaniom klinicznym w sposób ustrukturyzowany i stosowane są rzadko, zatem nie mogą być postrzegane jako istniejąca, powszechnie stosowana praktyka kliniczna.

Biorąc pod uwagę powyższe, uwzględnienie w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet sugerowanego wariantu uwzględniającego stosowanie terapii skojarzonych – doustnej i dopęcherzowej - jest bezzasadne.

V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):**Ad. 13.****UWAGA AOTMIT:**

„AR zawiera przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań bez podziału na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyniki analizy racjonalizacyjnej należy przedstawić w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z sugestią AOTMIT w ramach niniejszego uzupełnienia wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawiono w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej (obliczenia wykonano w dołączonym, zaktualizowanym arkuszu kalkulacyjnym (AR_VESOXX_aktualizacja), a wyniki zamieszczono w Załączniku nr 4 zawierającym zaktualizowaną AR).

VI. W ramach wskazania źródeł danych:**Ad. 14.****UWAGA AOTMiT:**

„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia).

We wszystkich przedłożonych analizach powołano się na przeprowadzone konsultacje eksperckie. Przy czym, nie przekazano plików zawierających np. ankiety dla ekspertów oraz treści opinii ekspertów wykorzystanych w analizach.”

ODPOWIEDŹ INAR:

W Załączniku nr 5 do niniejszego pisma zamieszczono treść pytań oraz opinie ekspertów wykorzystane w przedłożonych analizach.

Ad. Dodatkowe prośby

PROŚBA AOTMIT:

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz aktualnych komunikatów DGL. Ponadto w przypadku wyceny kosztów procedur medycznych (badań medycznych, zabiegów) proszę o uwzględnienie aktualnych danych i Zarządzeń NFZ.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Wnioskodawca pragnie podkreślić, iż przedłożone analizy w zakresie cen, poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych a także wyceny kosztów i procedur medycznych (badań medycznych, zabiegów) były aktualne na dzień złożenia wniosku. A zatem wykorzystane w analizach dołączonych do wniosku dane z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, komunikatów DGL, danych i Zarządzeń NFZ były aktualne. Wychodząc jednak naprzeciw prośbie AOTMIT dokonano przeglądu ww. źródeł danych pod kątem ich aktualności na czas przygotowywania niniejszego uzupełnienia i wprowadzono niezbędne zmiany w plikach kalkulacyjnych (BIA, AE, AR).

W poniższej tabeli dokonano zestawienia tych źródeł danych, które uległy zmianie wraz z informacją, czy zmiana wywarła wpływ na uwzględnione w analizach parametry.

Tabela 1. Zestawienie źródeł danych, które uległy zmianie (złożona (pierwotna) wersja analiz vs. analizy po aktualizacji)

Parametr, którego dotyczy zmiana	Źródło wykorzystane w pierwotnych analizach	Źródło wykorzystane w zaktualizowanej wersji analiz	Wpływ na parametr analizy
Świadczenia wykonywane w trybie ambulatoryjnym (kwalifikacja do programu lekowego, monitorowanie stanu zdrowia pacjenta, diagnostyka/leczenie części powikłań/zdarzeń niepożądanych [REDACTED])	Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ [14])	Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 2/2024/DSOZ Prezesa NFZ [15])	nie
Świadczenia wykonywane w trybie szpitalnym (hospitalizacja związana z podaniem toksyny botulinowej, leczenie chirurgiczne (augmentacja /autoaugmentacja) i reoperacja, badanie urodynamiczne u części pacjentów, leczenie części powikłań [REDACTED])	Katalog grup (załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ [16])	Katalog grup (załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ [17])	nie

Parametr, którego dotyczy zmiana	Źródło wykorzystane w pierwotnych analizach	Źródło wykorzystane w zaktualizowanej wersji analiz	Wpływ na parametr analizy
Średnia cena za punkt w zakresie urologia dziecięca (świadczczenia ambulatoryjne i świadczczenia szpitalne)	Informator o umowach zawartych w 2023 r. [18]	Informator o umowach zawartych w 2024 r. [19]	tak
Wysokość limitów finansowania jednorazowych cewników urologicznych (niepowlekanych bądź hydrofilowych gotowych do użycia/aktywowanych wodą)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [20]	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 13 października 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [21]	nie
Wielkość miesięcznego zaopatrzenia w jednorazowe cewniki urologiczne (niepowlekane bądź hydrofilowe gotowe do użycia/aktywowane wodą) do decyzji lekarza prowadzącego	Obwieszczenia Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 24 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [22]	Obwieszczenia Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 6 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [23]	nie
Koszty	Obwieszczenie MZ 20.04.2023 r. [24] Portal Medycyna Praktyczna stan na maj 2023 r. [26]	Obwieszczenie MZ 18.03.2024 r. [25] Portal Medycyna Praktyczna stan na maj 2024 r. [27]	tak
Zużycie zasobów i koszty kwalifikacji do programu lekowego z udziałem produktu VESOXX oraz monitorowania leczenia z udziałem produktu leczniczego VESOXX	Przedłożona pierwotnie propozycja zapisów programu lekowego	Zaakceptowany projekt programu lekowego B.73. [28]	tak
Wysokość oszczędności w budżecie NFZ	Dane o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres: I-XII 2022 / I-III 2023 [29]	Dane o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres: I-XII 2023 [30]	tak

Biorąc pod uwagę, iż aktualizacja części z wymienionych w Tabeli 1 źródeł wpłynęła na wyznaczone na ich podstawie parametry kosztowe zastosowane w przedłożonych analizach wpływu na budżet i ekonomicznej, w poniższej tabeli dokonano zestawienia wartości parametrow, które uległy zmianie w wyniku przeprowadzonej aktualizacji. Szczegółowe kalkulacje zaprezentowanych wartości parametrow zostały przeprowadzone w dołączonych do niniejszego uzupełnienia arkusza kalkulacyjnym BIA (plik: BIA_VESOXX_aktualizacja) i modelu ekonomicznym (plik: AE_VESOXX_aktualizacja). Zmiana wysokości oszczędności w budżecie NFZ dotycząca analizy racjonalizacyjnej została skalkulowana w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym (plik: AR_VESOXX_aktualizacja) i zaprezentowana w Załączniku nr 4.

Parametr	Analiza, której dotyczy koszt	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Przed aktualizacją	Po aktualizacji	Przed aktualizacją	Po aktualizacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaprezentowane w Tabeli 2 koszty zostały uwzględnione w kalkulacjach zaktualizowanych wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet (patrz Załącznik nr 3 i Załącznik nr 6 do niniejszego uzupełnienia).

ZAŁĄCZNIK NR 2

Tabela 3. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego VESOXX[®]/VESOLOX[®] - uzupełnienie

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
Zorginstituut Holandia [6]	Styczeń 2021	VESOLOX [®]	Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci w wieku od 6 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (<i>spina bifida</i>)	POZYTYWNA	Lista 1B (produkty nieposiadające zamiennika) Refundacja apteczna, brak limitu Lek skutecznie hamuje nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego u pacjentów z rozszczepieniem (spina bifida) lub uszkodzeniem kręgosłupa (SCI). W rekomendacji wskazano, iż rocznie z leczenia skorzysta w przybliżeniu 106 chorych, a całkowity roczny koszt terapii oszacowano na 1,9 mln Euro. W porównaniu z roztworem cholorowodorku oksybutyniny przygotowywanym przez apteki szpitalne po wprowadzeniu Vesolox roczny koszt terapii zwiększy się o 0,7 mln Euro.

Tabela 4. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w hamowaniu neurogennej nadreaktywności wypieracza o podłożu neurogennym, powstałej w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida) - uzupełnienie

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>European Association of Urology 2024 [3] Neuro-Urology Guidelines</i></p>	<p>Celem leczenia jest ochrona górnej części układu moczowego, zapewnienie trzymania moczu, przywrócenie funkcji dolnym drogom moczowym w konsekwencji skutkująca poprawą jakości życia chorych.</p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>Jako iż podanie leków antymuskarynowych cechuje się udokumentowaną skutecznością i znanym profilem bezpieczeństwa leczeniem z wyboru powinno opierać się na podaniu leków z tej grupy (poziom dowodów naukowych (LOE): 1a, siła zaleceń: wysoka)</p> <p><u>Mirabegron i leki antymuskarynowe posiadają zbliżoną efektywność kliniczną (LOE: 1b)</u></p> <p>Podanie mirabegronu nie poprawia wyników urodynamicznych w tej grupie chorych (LOE: 1b).</p> <p>Można rozważyć podanie alfa-blokerów w celu obniżenia oporu cewkowego (siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Można rozważyć podanie leczenia skojarzonego w celu zmaksymalizowania uzyskiwanego efektu klinicznego (LOE:3, siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Techniki minimalnie inwazyjne – cewnikowanie</p> <p>Przerwane cewnikowanie stanowi standardowe postępowanie (z wyboru) dla pacjentów, którzy nie mogą opróżnić pęcherza w sposób niewymuszony (LOE: 3)</p> <p>Zastosowanie cewnika stałego lub cystostomii nadłonowej, celem opróżnienia pęcherza związane jest z licznymi komplikacjami jak również wzrostem ryzyka wystąpienia zakażeń układu moczowego (LOE: 3), dlatego też jest ono postępowaniem, którego należy unikać (siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Zastosowanie przerywanego cewnikowania w warunkach aseptycznych stanowi metodę z wyboru w przypadku chorych, nieopróżniających pęcherza moczowego w sposób samoczynny (Siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Dokładnie poinstruj pacjentów o technice i ryzyku przerywanego cewnikowania (Siła zaleceń: duża)</p> <p>Dopęcherzowa farmakoterapia</p> <p>Podanie oksybutyniny dopęcherzowo związane jest z istotną redukcją ryzyka zdarzeń niepożądanych w porównaniu do podania doustnego – wyniki badania RCT (poziom dowodów naukowych: LOE: 1a, siła zaleceń: wysoka)</p> <p>W przypadku chorych, u których niemożliwa jest dalsza kontynuacja leczenia doustną oksybutyniną ze względu na słabą tolerancję leczenia zalecane jest podanie oksybutyniny dopęcherzowo (siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Toksyna Botulinowa</p> <p>Podanie toksyny botulinowej typu A jest terapią o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów z NDO o podłożu neurologicznym jedynie dla grupy chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz po uszkodzeniach rdzenia kręgowego (LOE: 1a)</p> <p>W grupie chorych, u których leczenie z zastosowaniem antagonistów receptora muskarynowego jest nieskuteczne, zaleca się zastosowanie iniekcji w mięsień wypieracz toksyny botulinowej celem redukcji nadreaktywności wypieracza (siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Istnieje znacząca rozbieżności w zakresie wyników i parametrów definiujących skuteczność leczenia w badaniach klinicznych dotyczących efektywności leczenia operacyjnego</p> <p>Augmentacja pęcherza stanowi skuteczną opcję leczenia w celu obniżenia ciśnienia wewnątrz pęcherza i zwiększenia pojemności pęcherza, w przypadku, gdy mniej inwazyjne techniki leczenia nie przyniosły oczekiwanego efektu zdrowotnego (oporność) (LOE: 3, siła zaleceń: wysoka)</p>

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>European Association of Urology [5] Pediatric Urology – wytyczne dla rozszczepienia kręgosłupa (MMC)</p>	<p>Celem leczenia MMC jest ochrona górnych partii dróg moczowych (w tym nerek) oraz uzyskanie suchości socjalnej w odpowiednim wieku dziecka (poziom dowodów naukowych: 2a). Schemat postępowania terapeutycznego nie uległ zmianie i został przedstawiony na Rysunek 2 w APD.</p> <p>W przypadku wszystkich dzieci z wadami cewy nerwowej należy niezwłocznie rozpocząć procedurę opróżniania pęcherza za pomocą CIC (LOE: 3, siła zaleceń: wysoka)</p> <p>U wszystkich dzieci ze <i>spina bifida</i> oraz u dzieci z podejrzeniem pęcherza neurogennego należy niezwłocznie wykonać badanie urodynamiczne w celu oceny stanu górnych dróg moczowych jak również funkcji wypieracza i zwieracza pęcherza (LOE: 2, siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Należy niezwłocznie wdrożyć leczenie antycholineryczne u dzieci z podejrzeniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (LOE: 2, siła zaleceń: wysoka)</p> <p>Podejmowanie decyzji klinicznych w przypadku dziecka z MMC powinno odbywać się poprzez zaangażowanie wielodyscyplinarnego panelu ekspertów.</p> <p>Ostateczny (połączony z wynikami badania urodynamicznego) algorytm postępowania klinicznego uzależniony jest mechanizmu i rodzaju nieprawidłowości w obrębie zwieracza i wypieracza.</p> <p>W przypadku neurogennej nadreaktywności wypieracza postępowanie jest zbliżone niezależnie od samej aktywności zwieracza.</p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>W pierwszej linii stosuje się leki antymuskarynowe w połączeniu z czystym, przerywanym cewnikowaniem. W przypadku stwierdzenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych (VUR) dodatkowo stosować należy ciągłą profilaktyczną antybiotykoterapię (2, wysoka).</p> <p>Doustna postać oksybutyniny jest najczęściej stosowanym antycholinergikiem w tej grupie chorych (93%). Jednakże występowanie uciążliwych działań niepożądanych (suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia) ogranicza jej stosowanie.</p> <p>Oksybutynina dopęcherzowa</p> <p>Alternatywa dla doustnej oksybutyniny jest oksybutynina podawana dopęcherzowo, o dużo korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Toksyna botulinowa</p> <p>W przypadku braku efektu klinicznego (oporności na leczenie antycholinergiczne) lub pogorszenia w obrębie górnych dróg moczowych zaleca się rozważenie zastosowania dopęcherzowej/dozwieraczowej iniekcji toksyny botulinowej typu A, uznano bowiem, iż stanowi ona dobrą, mniej inwazyjną alternatywną opcję leczenia w porównaniu do augmentacji pęcherza (2, wysoka)</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>U pacjentów opornych na leczenie antycholinergiczne, z małą pojemnością i słabą podatnością pęcherza zaleca się powiększenie pęcherza. Ryzyko powikłań i konsekwencji chirurgicznych przewyższa ryzyko trwałego uszkodzenia górnych dróg moczowych +/- nietrzymanie moczu (2, wysoka)</p>

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej: *Medline, Embase oraz 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'	1 760	6 933	647

Data ostatniego wyszukiwania: 07.05.2024 r. *Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie *www.clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR VESOXX OR VESOLOX	96

Data wyszukiwania: 07.05.2024 r.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie *www.clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR VESOXX OR VESOLOX	0

Data wyszukiwania: 07.05.2024 r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej *Medline, Embase oraz The Cochrane Library* (przez OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	The Cochrane Library*
1.	((spinal cord injury) OR (spinal cord lesion) OR myelomeningocele OR (detrusor-sphincter dyssynergia) OR (neurogenic bladder) OR (neuropathic bladder) OR (Neurogenic overactivity) OR (detrusor overactivity) OR myelodysplasia OR (detrusor hypertonicity) OR (detrusor hyperactivity) OR (neurogenic detrusor overactivity) OR (neurogenic hyperreflexia) OR (bladder hyperreflexia) OR (neurospinal dysraphism) OR (detrusor hyperreflexia) OR (spina bifida))	73 537	131 905	5 937
2.	Botox OR onabotulinumtoxinA OR (onabotulinum toxin A) OR (botulinum neurotoxin A) OR (botulinum neurotoxin) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum toxin A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum A Toxin) OR Dysport OR azzalure OR abobotulinumtoxinA OR (abobotulinum toxin A) OR Xeomin OR incobotulinumtoxinA OR bocouture OR BoNT-A OR (NT-201)	13 019	30 386	4 595
3.	(bladder augmentation) OR (augmentation cystoplasty) OR (bladder enlargement) OR enterocystoplasty OR (auto augmentation) OR caecoplasty OR gastrocystoplasty OR ileocystoplasty OR (bladder augment) OR (augmentation cystoplasty) OR colcystoplasty OR (sigmoid enterocystoplasty) OR ileocecocystoplasty OR (gastrointestinal cystoplasty) OR (cystoplasty) OR (supra trigonal cystoplasty) OR (clam cystoplasty) OR cystoplasty OR (replacement cystoplasty) OR (detrusor myomectomy) OR (bladder autoaugmentation) OR detrusorectomy)	3 128	4 381	39
4.	#1 AND #2	813	2 362	291
5.	#1 AND #3	894	1 656	10

Data wyszukiwania 07.05.2024r. *Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers

Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.05.2024 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 10. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 13.05.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR VESOXX OR vesolox	26

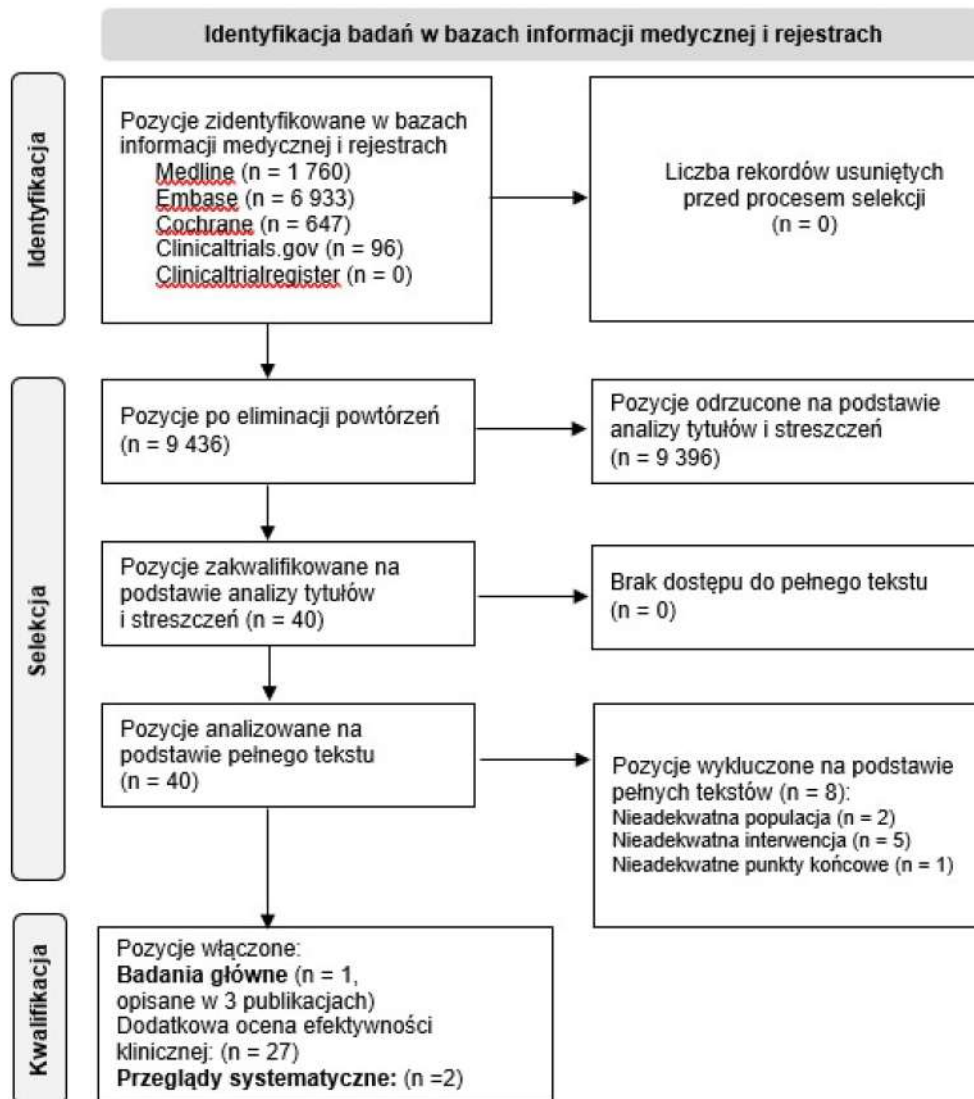
Tabela 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 13.05.2024 r.)

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

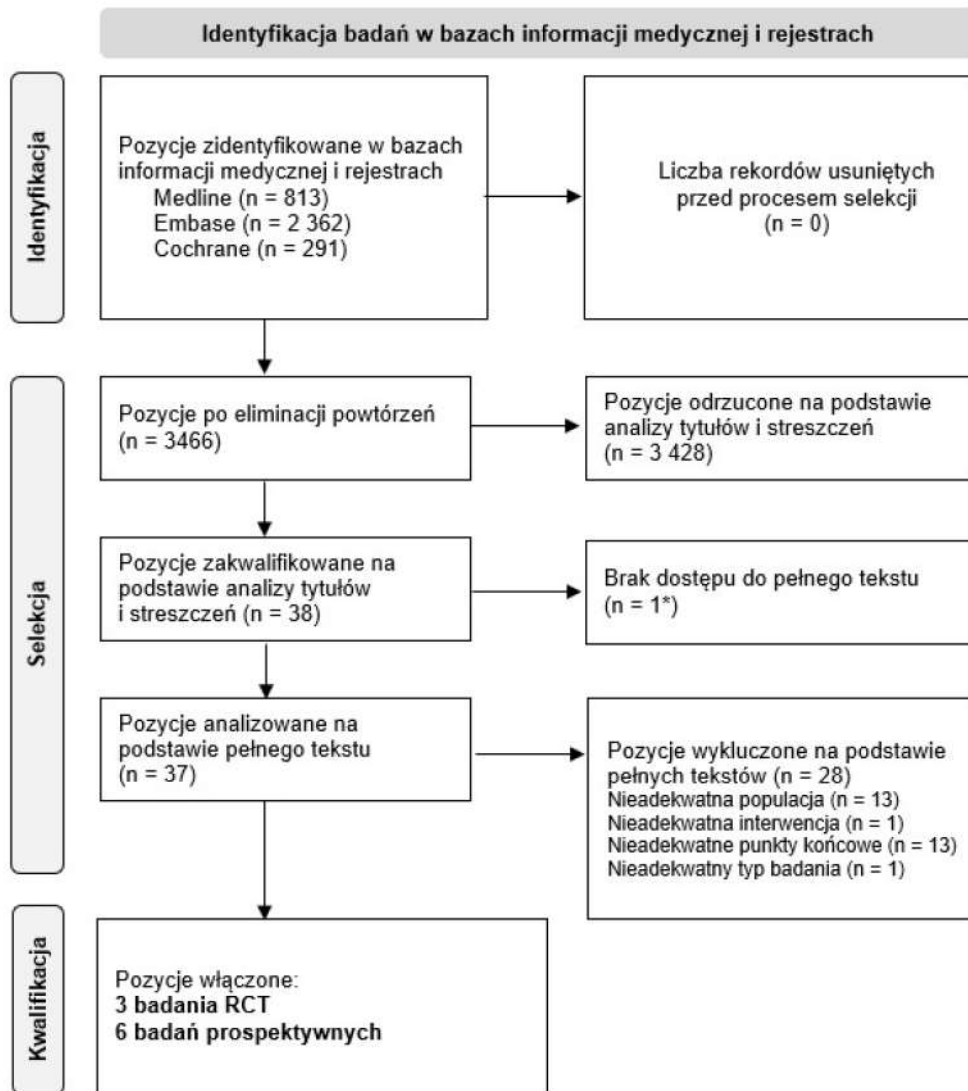
Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 13.05.2024 r.)

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

Rysunek 1. Diagram prezentujący selekcję badań do przeglądu wg PRISMA 2020: chlorowodorek oksybutyny (podanie dopęcherzowe)

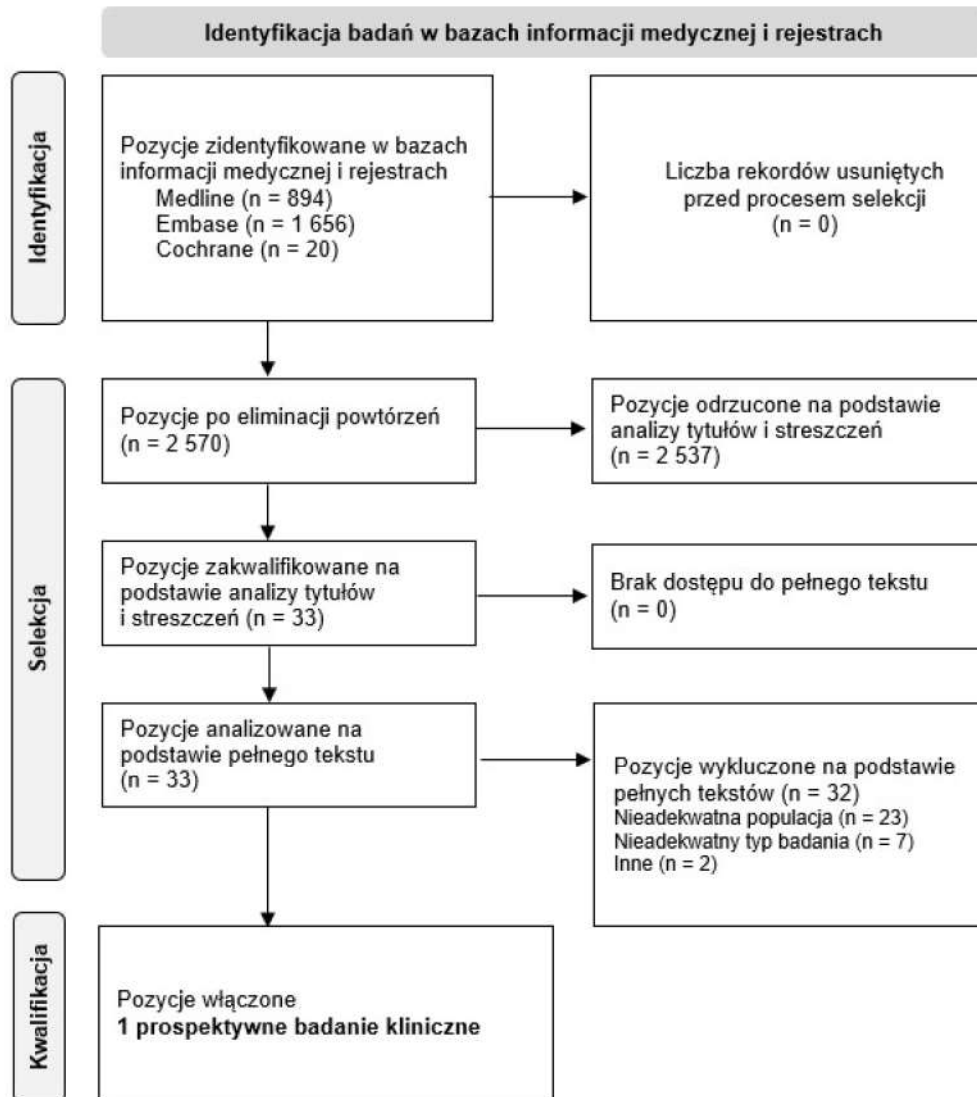


Rysunek 2. Diagram prezentujący selekcję badań do przeglądu wg PRISMA 2020: toksyna botulinowa typu A



*ze względu na brak możliwości weryfikacji pełnego tekstu w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia spowodowany brakiem dostępności do zakupu ww publikacji/badania „Giannantoni A, et al., IncobotulinumtoxinA versus OnabotulinumtoxinA intradetrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity incontinence: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Minerva Urol Nephrol.* 2021 Mar 26. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04227-2, publikacji nadano status „nieдостаpna”

Rysunek 3. Diagram prezentujący selekcje badań do przeglądu według PRISMA 2020: leczenie chirurgiczne



Rysunek 4. Diagram prezentujący identyfikację analiz ekonomicznych dla interwencji ocenianej według PRISMA 2020

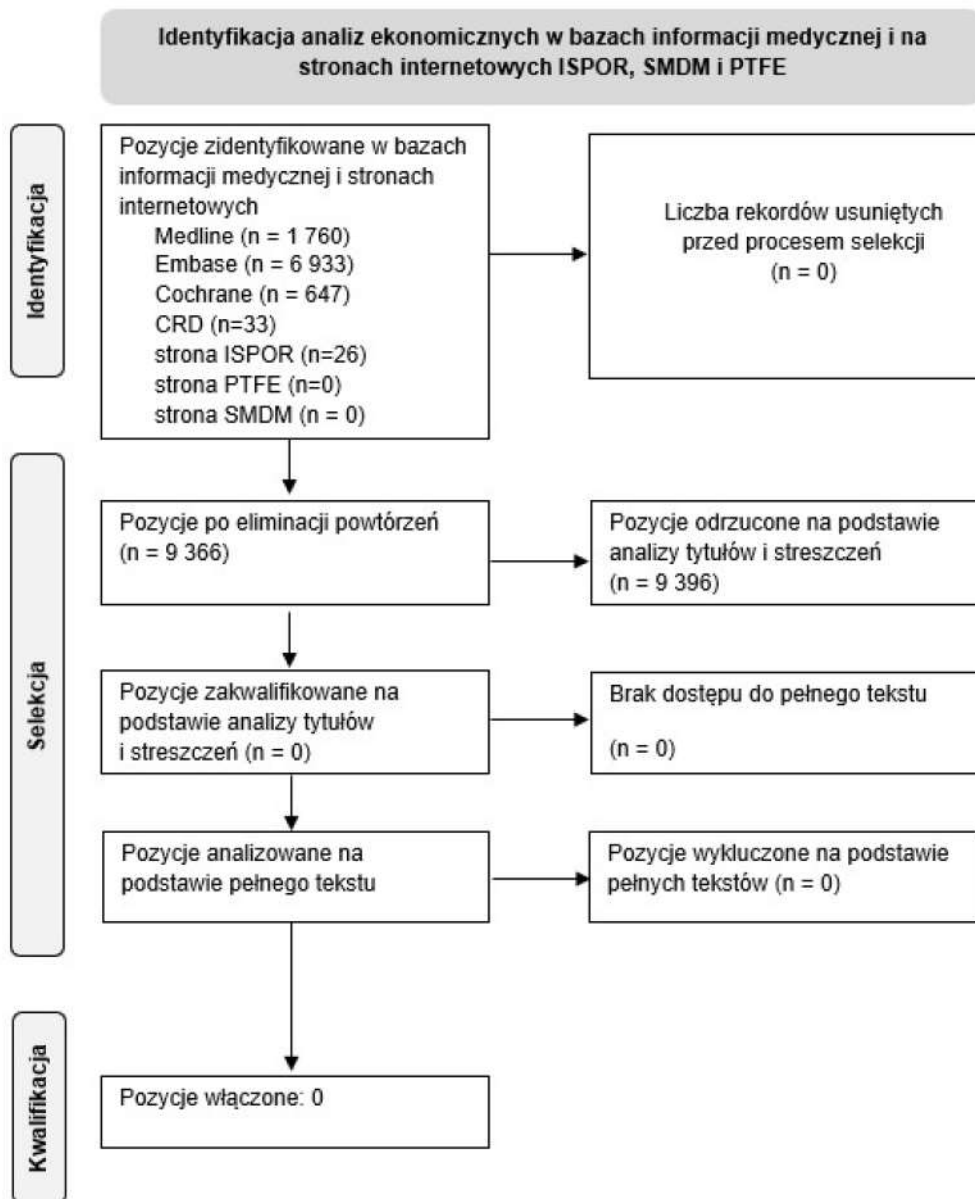


Tabela 13. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (Guerra 2008, Shen 2022) - uzupełnienie

Ocena jakości badań wtórnych/Domena	Guerra 2008	Shen 2022
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	NIE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	TAK
Podsumowanie oceny	Niska	Niska

SPIS ZAŁĄCZNIKÓW

Załącznik nr 2. Uzupelnienia w zakresie rekomendacji refundacyjnych, zaleceń postępowania terapeutycznego, aktualizacji wyszukiwania danych klinicznych i analiz ekonomicznych wraz z diagramami je prezentującymi oraz ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (załącznik zawarty w niniejszym uzupełnieniu)

Załącznik nr 3. Wyniki zaktualizowanej analizy ekonomicznej dla VESOXX (załącznik zewnętrzny)

Załącznik nr 4. Zaktualizowana analiza racjonalizacyjna dla VESOXX wraz z wynikami (załącznik zewnętrzny)

Załącznik nr 5. Uzupelnienie źródeł danych_opinie ekspertów wykorzystane w przedłożonych analizach dla VESOXX (załącznik zewnętrzny)

Załącznik nr 6. Wyniki zaktualizowanej analizy wpływu na budżet dla VESOXX (załącznik zewnętrzny)

Plik Excel stanowiący zaktualizowany model ekonomiczny (plik zewnętrzny o nazwie: AE_VESOXX_aktualizacja)

Plik Excel stanowiący zaktualizowany arkusz kalkulacyjny do analizy racjonalizacyjnej (plik zewnętrzny o nazwie AR_VESOXX_aktualizacja)

Plik Excel stanowiący zaktualizowany kalkulator do analizy wpływu na budżet (plik zewnętrzny o nazwie: BIA_VESOXX_aktualizacja)

REFERENCJE

1. 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.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
3. EAU Guidelines on Neuro-Urology. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G et al. European Association of Urology 2024 [EAU-Guidelines-on-Neuro-Urology-2024.pdf (d56bochluxqz.cloudfront.net)].
4. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, European Association of Urology 2024.
5. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Radmayr C, Bogaert G., Bujons A et al. European Association of Urology 2024 [EAU-Guidelines-on-Paediatric Urology -2024.pdf (https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2024.pdf)].
6. [GVS advice oxybutynin intravesical solution \(Vesolox®\) | Advice | Zorginstituut Nederland](#) (dostęp: 10.05.2024 r.)
7. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
8. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22178-robotic-surgery>
9. [Robot da Vinci w Polsce – zastosowanie, dostępność, NFZ \(zwrotnikraka.pl\)](#).
10. Katalog grup. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
11. Portal Statystyki NFZ [<https://statystyki.nfz.gov.pl/>] (dostęp 14.05.2024 r.)
12. Charakterystyka JGP. Załącznik Nr 9 do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
13. 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. [https://spina.com.pl/wp-content/uploads/2021/10/Zalecenia-PUTD-dla-NEDDM_Pediatrics-1-2021-s.-5-21.pdf]
14. 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.
15. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
16. 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.
17. Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
18. Informator o zawartych umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. [<https://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>]. Stan na 18.05.2023

