



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z neurogenną
nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.25.2024

Data ukończenia: 6 czerwca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Farco-Pharma GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Farco-Pharma GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Farco-Pharma GmbH).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	Analiza racjonalizacyjna
AUR	Całkowite zatrzymania moczu
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BTX-A	Toksyna botulinowa typu A
CCA	Analiza kosztów konsekwencji
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIC	Czyste przerywane cewnikowanie
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CUA	Canadian Urological Association
CZN	Cena zbytu netto
DD	Dawka dzienna
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EUROCAT	Europejski Rejestr Wad Wrodzonych
GOR	Poziom rekomendacji
HR	Iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IS	Istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LE	Poziom dowodów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
LOE	Poziom dowodów naukowych
LUTD	Dysfunkcja dolnych dróg moczowych
MBC	Objętość pęcherza moczowego
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia
MMC	Przepuklina oponowo-rdzeniowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność osób ogółem w grupie
n	Liczba zdarzeń
NB	Pęcherz neurogenny
NDDDM	Neurogenna dysfunkcja dolnych dróg moczowych
NDO	Neurogenna nadreaktywność wypieracza
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNW	Nadreaktywność mięśnia wypieracza
OAB	Pęcherz nadreaktywny
OXY	Chlorowodorek oxybutyniny
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PRWWR	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych
PTUD	Polskie Towarzystwo Urologii Dziecięcej
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836, z późn. zm.)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	Dane skuteczności praktycznej (ang. <i>real world data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SB	Rozszczepienie kręgosłupa
SBO	Niedrożności jelita cienkiego
SCI/tSCI	Uszkodzenie rdzenia kręgowego / pourazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego
SD	Odchylenie standardowe
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni
TEAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
UTI	Infekcje dróg moczowych
VUR	Odpyw pęcherzowo-moczowy
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

ZN	Zorginstituut Nederland
ZUM	Zakażenia układu moczowego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Źródła.....	87
14.	Załączniki.....	90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 27.03.2024
PLR.4500.1195.2023.24.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Vesox (oxybutynini hydrochloridum), roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1 mg/ml, 100 amp.-strzyk. 10 ml, GTIN: 05909991398705

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Farco-Pharma GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Kolonia
Niemcy

Wnioskodawca

Farco-Pharma GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Kolonia
Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.03.2024 r., znak PLR.4500.1195.2023.24.ELA (data wpływu do AOTMiT 27.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vesox (oxybutynini hydrochloridum), roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1 mg/ml, 100 amp.-strzyk. 10 ml, GTIN: 05909991398705

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.04.2024 r., znak OT.423.1.25.2024.4.KO. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.05.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Produkt leczniczy VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida) – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- 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 rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.25.2024.4.KO, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, maj 2024 r.
 - Załącznik 3: Wyniki zaktualizowanej analizy ekonomicznej dla VESOXX
 - Załącznik 4: Zaktualizowana analiza racjonalizacyjna dla VESOXX wraz z wynikami
 - Załącznik 5: Uzupełnienie źródeł danych: opinie ekspertów wykorzystane w przedłożonych analizach dla VESOXX
 - Załącznik 6: Wyniki zaktualizowanej analizy wpływu na budżet dla VESOXX

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum), roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1 mg/ml, 100 amp.-strzyk. 10 ml, GTIN: 05909991398705
Kod ATC	G04BD04, Leki urologiczne — leki stosowane w kontrolowaniu częstości mikcji i nietrzymaniu moczu
Substancja czynna	chlorowodorek oxybutyniny
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”
Dawkowanie	<p>Początkowe dobieranie dawki powinien przeprowadzić neurourolog 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.</p> <p>Dawki indywidualne są stosowane w celu wystarczającego kontrolowania parametrów urodynamicznych (maksymalne ciśnienie wypieracza < 40 cm H₂O) mającego na celu całkowite zahamowanie neurogennej nadreaktywności wypieracza.</p> <p>W trakcie leczenia dopęcherzowego oxybutyniną parametry urodynamiczne należy kontrolować w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.</p> <p><u>Dzieci (6-12 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecana dobową dawką początkową dobierana indywidualnie, • zalecana całkowita dobową dawką 2-30 mg <p>Dawkowanie jest dobierane indywidualnie. Dawka początkowa wynosi 0,1 mg/kg masy ciała i podawana jest dopęcherzowo rano. Dawkę można dostosować po tygodniu leczenia. Należy wybrać najmniejszą skuteczną dawkę. Dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg w celu uzyskania odpowiedniego działania, pod warunkiem, że działania niepożądane są tolerowane. Nie należy podawać więcej niż 10 mg jako pojedynczej dawki.</p> <p><u>Młodzież (12-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecana dobową dawką początkową 10 mg, • zalecana całkowita dobową dawką 10-40 mg
Droga podania	Dopęcherzowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Oxybutynina jest kompetycyjnym antagonistą acetylocholinę, blokującym zazwojowe receptory muskarynowe, przez co wywołuje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza moczowego.</p> <p>Chlorowodorek oxybutyniny jest lekiem przeciwocholinergicznym, 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 oxybutyniny wykazuje miejscowe działanie znieczulające.</p>

Źródło: ChPL Vesoxx

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	URPL 25224, 27.03.2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	VESOXX jest wskazany w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza (ang. <i>neurogenic detrusor overactivity</i> , 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 antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Vesoxx

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vesoxx nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
Dawkowanie leków	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji	[Redacted]
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	[Redacted]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[Redacted]

	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla leku Vesoxx to hamowanie 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.

Wskazanie wnioskowane jest węższe niż zarejestrowane, gdyż nie obejmuje populacji osób dorosłych, a dodatkowo jest zawężone przez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vesoxx będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.73. „Leczenie pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, produkt Vesoxx ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wskazuje, że *chlorowodorek oxybutyniny w postaci roztworu do podawania do pęcherza moczowego nie figuruje aktualnie w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. W ramach Listy A1 obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w zakresie wnioskowanego wskazania żaden lek nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Ponadto spośród technologii alternatywnych rozważanych w ramach analizy problemu decyzyjnego jedynie toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Botox) objęta jest refundacją w nadreaktywności wypieracza, jednak dostępna jest ona w ramach programu lekowego, który nie dotyczy rozważanej populacji docelowej (program obejmuje dorosłych chorych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza w stanie po stabilnym urazie rdzenia kręgowego lub ze stwardnieniem rozsianym). Uwzględniając powyższe nie ma możliwości zakwalifikowania produktu leczniczego VESOXX do istniejącej grupy limitowej. Nie mają zatem zastosowania zapisy, o których mowa w art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 Ustawy o refundacji.*

Należy podkreślić, iż zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej terapia z udziałem chlorowodoru oxybutyniny podawanego dopęcherzowo wiąże się z istotnym zwiększeniem pojemności pęcherza, istotną poprawą podatności wypieracza oraz spadkiem ciśnienia wypieracza na końcu fazy wypełniania pęcherza. Leczenie chlorowodorkiem oxybutyniny podawanym dopęcherzowo charakteryzowało się dobrym profilem bezpieczeństwa z mniejszym nasileniem działań niepożądanych typowych dla doustnych leków antycholinergicznymi. Biorąc zatem pod uwagę istotny wpływ wnioskowanej technologii na efekt zdrowotny spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja i obraz kliniczny

Pęcherz neurogeny (ang. *neurogenic bladder*, NB)

Szerokie pojęcie określające zespół neurogennych dysfunkcji pęcherzowo-cewkowych/zwieraczowych wynikających z zaburzeń w obrębie kory mózgu, ośrodków podkorowych mózgu, rdzenia kręgowego lub nerwowo-obwodowych. Zaburzenia mogą być spowodowane wadami cewy nerwowej, zakotwiczeniem rdzenia, deformacją kości krzyżowej, mózgowym porażeniem dziecięcym, wskutek urazów lub chorób nabytych.

Rozróżniono 4 typy pęcherza neurogenego w zależności od aktywności mięśnia wypieracza pęcherza i zwieracza cewki moczowej określanych podczas badania urodynamicznego:

- typ I – wiotki wypieracz, spastyczny zwieracz;
- typ II – wiotki wypieracz, wiotki zwieracz;
- typ III – spastyczny wypieracz, spastyczny zwieracz;
- typ IV – spastyczny wypieracz, wiotki zwieracz.

Nadreaktywność wypieracza dotyczy stanu, w którym występuje nieprawidłowe działanie mięśnia wypieracza – spontaniczne skurcze podczas fazy wypełniania pęcherza. Nadmierna aktywność powoduje nieregulowane, mimowolne skurcze mięśnia wypieracza, prowadzące do wzrostu ciśnienia wewnątrzpęcherzowego, powodującego parcie i nietrzymanie moczu. Neurogenna nadreaktywność wypieracza (ang. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) to stan, w którym nadreaktywność wypieracza ma podłoże neurogenne (uraz rdzenia kręgowego, wady wrodzone, choroby neurologiczne).

*Neurogenna nadreaktywność mięśnia wypieracza objawia się mimowolnymi, spontanicznymi lub prowokowanymi skurczami wypieracza podczas fazy wypełniania, potencjalnie prowadzącymi do nietrzymania moczu. Objawy NDO są bardzo podobne do objawów OAB (ang. *overactive bladder*, pęcherz nadreaktywny) i najczęściej dotyczą częstomoczu, parć nagłych i nietrzymania moczu. Uwzględniając wyniki badania urodynamicznego objawami charakteryzującymi neurogenną nadreaktywność wypieracza są: wzmożone, uporczywe, często nagłe, niewspółmierne do wypełnienia pęcherza odczucie potrzeby oddania moczu (parcie nagłe), częste oddawanie moczu w ciągu dnia (częstomocz) i nocy (nokturia), nierzadko z towarzyszącym nagłym nietrzymaniem moczu (ang. *urge incontinence*). Zgodnie z kryteriami International Continence Society (ICS) częstomocz dzienny to więcej niż 8 mikcji w ciągu doby lub stan, gdy okres pomiędzy poszczególnymi mikcjami jest krótszy niż 2 godziny. Z kolei mianem nokturii określa się co najmniej dwukrotne przebudzenie się i mikcję w czasie przeznaczonym na sen. Nagłe nietrzymanie moczu to mimowolny, niemożliwy do zatrzymania jego wypływ występujący krótko po odczuciu parcia w okolicy pęcherza. Wywołane jest nieadekwatnym do stopnia wypełnienia pęcherza skurczem wypieracza.*

Rozpoznanie

W odróżnieniu od rozpoznawania pęcherza nadreaktywnego (OAB), który ma charakter kliniczny tj. rozpoznawany jest na podstawie objawów, rozpoznanie neurogennej nadreaktywności wypieracza możliwe jest wyłącznie na podstawie wyniku przeprowadzonego badania urodynamicznego, w którym stwierdza się spontaniczne skurcze mięśnia wypieracza podczas napełniania pęcherza.

Zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego rozpoznanie nadreaktywności wypieracza wymaga potwierdzenia badaniem urodynamicznym. Badanie urodynamiczne wykorzystywane jest do oceny czynnościowej dolnych dróg moczowych obu faz mikcji, co pozwala na określenie rodzaju powstałej dysfunkcji. Ocenie zostaje poddana faza napełniania pęcherza, magazynowania moczu oraz stan kontynencji. Kompleksowe badanie urodynamiczne obejmuje:

- uroflometrię wraz z oceną objętości moczu zalegającego po mikcji;
- cystometrię – główne badanie urodynamiczne, pozwalające na określenie ciśnienia panującego w pęcherzu moczowym oraz ciśnienia wypieracza;
- określenie ciśnienia wyciekania moczu podczas próby Valsalvy;
- profilometrię cewkową – badania określające ciśnienie panujące na całej długości cewki;

- badanie ciśnieniowo-przepływowe;
- elektromiograficzny zapis aktywności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej pacjenci z neurogeną dysfunkcją dolnych dróg moczowych (NDDDM) wymagają regularnych badań czynności dróg moczowych oraz nerek.

Badania urodynamiczne obejmują wszystkie testy, które dostarczają informacji na temat czynności dolnych dróg moczowych, dzielimy je na nieinwazyjne i inwazyjne.

Badania nieinwazyjne:

- dzienniczek mikcji i defekacji,
- uroflowmetria z zaleganiem moczu – bardzo istotny element oceny czynności dolnych dróg moczowych DDM, ale w przypadku pacjentów z NDDDM z reguły niemożliwe do wykonania (brak mikcji) lub ich interpretacja może być bardzo trudna.

Należy jednak pamiętać, iż prawidłowo zebrany wywiad jest podstawą stwierdzenia potencjalnych zagrożeń (np. pojawienie się nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniem u pacjenta, który był „suchy”, może świadczyć o „nowej” dysfunkcji wypieracza lub zwieracza w przebiegu zakotwiczenia rdzenia).

Badania inwazyjne:

- cystometria (badanie urodynamiczne, urodynamika);
- badania laboratoryjne – m.in. ocena funkcji nerek, posiew moczu, po zabiegu augmentacji pęcherza z wykorzystaniem jelita kontrola zaburzeń metabolicznych;
- badania obrazowe – USG, scyntygrafia.

Etiologia, patogeneza i przebieg naturalny

Neurogenne pochodzenie nadreaktywności wypieracza może mieć różne przyczyny, poniżej przedstawiono wybrane (zgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym).

Wrodzone wady układu nerwowego – rozszczepienie kręgosłupa (spina bifida)

Szacuje się, że około 25% klinicznych problemów spotykanych w urologii dziecięcej jest wynikiem uszkodzenia układu nerwowego, które wywiera wpływ na czynność dolnych dróg moczowych (pęcherza i cewki). Uszkodzenie to powoduje istotną zmianę w zakresie czynności dolnych dróg moczowych, co pociąga za sobą rozwój wtórnych zmian w górnych drogach moczowych, z przewlekłą niewydolnością nerek włącznie. Najczęściej spotykaną przyczyną wrodzonego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego są wady dysraficzne kręgosłupa, będące następstwem nieprawidłowego rozwoju kanału kręgowego i rdzenia kręgowego. Dzieli się je na otwarte (spina bifida aperta) i zamknięte (spina bifida occulta). Wśród wad otwartych (rozszczep kręgosłupa i rdzenia kręgowego) około 90% stanowi przepuklina oponowo-rdzeniowa (myelomeningocele, MMC). Wady zamknięte to wrodzone wady cewy nerwowej kręgosłupa, obecne, ale niewidoczne w chwili urodzenia (np. tłuszczak ogona końskiego, potworniak, przepuklina oponowa przednia). Stwierdza się je u 1 na 4000 żywo urodzonych dzieci. W ponad 90% przypadków obecne są zmiany na skórze w okolicy lędźwiowej lub krzyżowo-ogonowej w postaci kępki włosów, przebarwień, wypukleń lub zagłębień, zniekształceń szpary pośladkowej (tzw. stygmaty). Najczęstszą przyczyną powstania pęcherza neurogennego u dzieci jest przepuklina oponowo-rdzeniowa (meningomyelocele, MMC), w przypadku której niezależnie od jej umiejscowienia oraz rozległości obserwuje się objawy neurogennej dysfunkcji pęcherza, w tym najczęściej neurogennej nadreaktywności wypieracza.

Opieka medyczna u dzieci ze spina bifida wymaga kompleksowego postępowania interdyscyplinarnego. Często koncentruje się ona na poprawie funkcji motorycznej dzieci, jednakże to problem rozwijającej się niewydolności nerek ma największy wpływ na jakość życia i przeżywalność. Od lat 60-tych ubiegłego wieku, kiedy to przeżycie dzieci z rozszczepieniem kręgosłupa w USA wynosiło 10 do 12% nastąpiła ogromna poprawa jakości opieki w tej grupie chorych. Dane z 1983 r. wskazywały, iż najczęstszą przyczyną zgonu u dzieci i dorosłych była niewydolność nerek. Dane opublikowane w 1983 roku wskazują, że jedynie 54% chorych dożywało pełnoletności. Wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania (ang. clean intermittent catheterization, CIC) połączonego z leczeniem antycholinergicznym było największym przełomem w leczeniu dzieci i młodzieży z MMC, pozwalająca w wielu przypadkach uniknąć konserwatywnego leczenia chirurgicznego oraz ograniczyć istotnie ryzyko uszkodzenia nerek a tym samym wydłużyć przeżywalność chorych. Najnowsze dane wskazują, iż długoterminowe przeżycie w zależności od źródła wynosi od 66% do 72%.

Uszkodzenie kręgosłupa (rdzenia kręgowego) powstałe wskutek urazu (ang. spinal cord injury, SCI)

Ośrodki nerwowe odpowiadające za regulację funkcji pęcherza moczowego są zlokalizowane na poziomie kręgów Th10-L2 dla części współczulnej oraz S2-S4 dla części przywspółczulnej. Uszkodzenie rdzenia kręgowego powyżej szóstego kręgu piersiowego (Th6) często skutkuje powikłaniami urologicznymi, takimi jak zaburzenia mikcji, najczęściej występuje neurogenna nadreaktywność wypieracza.

Bezpośrednio po urazie rdzenia kręgowego występuje tzw. szok rdzeniowy charakteryzujący się brakiem czynności skurczowej pęcherza (arefleksja), utratą czucia i porażeniem wiotkim poniżej poziomu uszkodzenia, atonią pęcherza z zatrzymaniem moczu oraz atonią jelit.

W uszkodzeniu rdzenia kręgowego najczęściej występuje hiperrefleksja wypieracza, lecz proces opróżniania pęcherza może być także zaburzony. Badania eksperymentalne przeprowadzane na zwierzętach wykazują, że mechanizmy powstawania hiperrefleksji w przebiegu różnych schorzeń neurologicznych dotyczących rdzenia kręgowego pojawiają się w ciągu kilku tygodni od jego uszkodzenia. Wynika to z powstawania nowych połączeń funkcjonalnych.

W przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego powyżej 6 kręgu odcinka piersiowego kręgosłupa (Th6), w trakcie cewnikowania lub pod wpływem przepętnienia pęcherza moczowego bądź odbytnicy, może dojść do tzw. dysrefleksji autonomicznej. Jest to zespół objawów stanowiących zagrożenie dla życia pacjenta, spowodowany podrażnieniem receptorów adrenergicznych w szyi pęcherza. Pod wpływem tego podrażnienia dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, występuje również bradykardia, pocenie się i silny ból głowy.

U chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego polegającym na przerwaniu ciągłości struktur nerwowych powyżej stożka rdzeniowego dochodzi do utraty czucia w pęcherzu i świadomej kontroli mikcji. Przy zachowaniu odruchu mikcji dochodzi do wystąpienia odruchu skurczu mięśnia wypieracza przy niskim progu objętości wypełnienia, prowadząc do niekontrolowanego oddawania moczu i w dłuższej perspektywie przyczyniając się do zmniejszenia objętości pęcherza.

Powikłania i rokowanie

Wrodzone wady układu nerwowego – rozszczepienie kręgosłupa (spina bifida)

Dzieci ze spina bifida i neurogenną nadreaktywnością wypieracza istotnie częściej narażone są również na ryzyko wystąpienia zakażeń układu moczowego (ZUM). Głównymi czynnikami wpływającymi na występowanie ZUM są: mały pęcherz moczowy, dysynergia zwieraczowo-wypieraczowa oraz brak relaksacji pęcherza. Prowadzi to do zalegania moczu w pęcherzu, a także jego wstecznego odpływu do górnych dróg moczowych (ang. vesico-urethral reflux, VUR), w konsekwencji do zastoju moczu w górnych drogach moczowych i zmniejszenia ciśnienia filtracyjnego w kłębkach nerkowych.

Odpływ pęcherzowo-moczowy (VUR) stanowi istotny czynnik ryzyka dla późniejszego występowania blizn korowych nerek jak również pogorszenia ich pracy. Nieleczony VUR może w przyszłości skutkować rozwinieniem się schyłkowej przewlekłej choroby nerek. Zarówno wyższy stopień VUR, jak i wczesna jego diagnoza skorelowane są w sposób istotny z późniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek. Polskie dane literaturowe wskazują, iż spośród dzieci z pęcherzem neurogennym wynikającym ze spina bifida u jednej czwartej stwierdza się występowanie VUR.

Występowanie objawowego zakażenia dróg moczowych, przebiegającego z gorączką, nierzadko wymagające hospitalizacji, mogącego prowadzić do rozwinienia się posocznicy nadal stanowi poważny problem medyczny. Szacuje się, że około 80% dzieci doświadczy ZUM do końca pierwszego roku życia.

Wczesne wprowadzenie CIC połączonego z leczeniem farmakologicznym, zwiększa szansę uzyskania tzw. suchości socjalnej tj. braku wycieku moczu pomiędzy cewnikowaniami, przy prawidłowym postępowaniu połączonym z leczeniem farmakologicznym utrzymanie moczu uzyskuje 78-90% chorych.

Dzięki połączeniu CIC i skutecznego leczenia antycholinergicznego nastąpiło istotne wydłużenie przeżywalności chorych z przepukliną oponowo-rdzeniową. Wprowadzenie nowego podejścia skutkowało zmniejszeniem ryzyka ZUM, wystąpienia odpływu pęcherzowo-moczowodowego, minimalizując ryzyko uszkodzenia nerek. Odpowiednio dobrane leczenie pozwala również na uzyskanie utrzymania moczu, co istotnie poprawia jakość życia chorych.

Uszkodzenie kręgosłupa (rdzenia kręgowego) powstałe wskutek urazu (SCI)

Podobnie jak w przypadku rozszczepienia kręgosłupa, choroba ma charakter nieodwracalny, co oznacza, iż pacjent do końca życia wymagać będzie specjalistycznej opieki i leczenia, jak również monitorowania terapii w celu oceny jej skuteczności i potencjalnych powikłań (w tym zakażeń ZUM). Podobnie jak w przypadku pacjentów ze spina bifida dane epidemiologiczne zbierane w latach 80-tych ubiegłego wieku wskazują,

iz w okresie 25 lat obserwacji wskaźnik śmiertelności w tej grupie wynosił 49%. Główną przyczyną zgonu była niewydolność nerek, której doświadczyło 43% chorych. Znacząca poprawa w rozumieniu konsekwencji uszkodzenia rdzenia kręgowego i prowadzeniu pacjentów z SCI zmniejszyła ten odsetek do 13%.

Epidemiologia

Wrodzone wady układu nerwowego – rozszczepienie kręgosłupa (spina bifida)

- w Europie

Zapadalność

Dane dotyczące częstości występowania rozszczepienia kręgosłupa w Europie zbierane są w ramach Europejskiego Rejestru Wad Wrodzonych (EUROCAT), obejmującego dane z 43 rejestrów pochodzące z 23 krajów i pokrywające około 29% populacji europejskiej. Wyniki z EUROCAT powinny być interpretowane ostrożnie. Wiadomo, że rejestr ma stwierdzoną tendencję przeszacowywania zapadalności, zwłaszcza gdy dane pochodzą z ośrodków o mniejszym stopniu referencyjności. Według rejestru wskaźnik zapadalności na spina bifida ogółem w 2019 roku wynosił 5,22 przypadków na 10 000 urodzeń, przy czym ten sam wskaźnik dla żywych urodzeń wynosił 1,87 przypadków na 10 000 urodzeń.

Neurogenna nadreaktywność wypieracza w populacji spina bifida

Dane przedstawione w publikacji Jong 2008 wskazują, iż niespełna 50% chorych ze spina bifida aperta³ doświadczy neurogennej nadreaktywności wypieracza/ dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej.

- w Polsce

Dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) wskazują, iż w 2006 roku przepuklina oponowo-rdzeniowa w populacji polskiej występowała u 5,1 na 10 000 żywo urodzonych. W kolejnych latach ww. wskaźnik ulegał fluktuacjom osiągając wartość 2,8 przypadków/10 000 urodzeń w 2019 roku. Najwięcej dzieci 8,6 na 10 000 z wadami cewy nerwowej rodzi się w Polsce w regionach: białostockim, bielsko podlaskim, łomżyńskim i siedleckim.

Uszkodzenie kręgosłupa (rdzenia kręgowego) powstałe wskutek urazu (SCI)

- w Europie

Zapadalność

Oszacowanie wskaźnika zapadalności na urazy rdzenia kręgowego w Europie utrudniają niewielka liczba danych jak również sama heterogeniczność w zakresie metod gromadzenia danych, różnice kulturowe jak również różnice w systemach opieki zdrowotnej. Nieliczne zidentyfikowane publikacje prezentują dane epidemiologiczne dotyczące występowania uszkodzenia rdzenia kręgowego w krajach EU w tym Niemiec (Report 2017; 209/1 mln), Finlandii (Dahlberg 2005; 280/1 mln), Szwecji (Levi 1995; 240/1 mln), Norwegii (Hagen 2010; 365/1 mln), Islandii (Knutzdottir 2012; 526/1 mln) oraz Czech (Kriz 2017; 25,1/1 mln). Wskaźniki zapadalności na uszkodzenia rdzenia kręgowego w poszczególnych krajach są różnicowane i wynoszą od 25,1/1 mln do 529/1 mln. Wyższe wskaźniki zapadalności na pourazowe SCI obserwuje się w krajach bardziej rozwiniętych ekonomicznie (większe PKB per capita).

Zidentyfikowano również jeden przegląd poświęcony zebraniu danych epidemiologicznych dotyczących występowania SCI u dzieci z 19 krajów europejskich [Augustis 2006]. Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego wśród ośrodków zajmujących się leczeniem SCI w 19 krajach Europejskich wskazują, że jedynie Portugalia (27/1 mln) oraz Szwecja (4,6/1 mln) dysponują rejestrami epidemiologicznymi dotyczącymi zapadalności na SCI u dzieci. W przypadku pozostałych krajów dokonano oszacowania zapadalności na SCI wśród dzieci. Bez względu na wiek widoczne są istotne różnice w zakresie wskaźników zapadalności na urazy w poszczególnych krajach EU, oszacowany wskaźnik zapadalności wynosi od 0,9 do 21,2/1 mln.

Neurogenna nadreaktywność wypieracza w populacji SCI

Cytując za danymi z wytycznych EAU, częstość występowania neurogennej nadreaktywności wypieracza oraz dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej w populacji chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego może dotyczyć nawet 95% chorych. Duże liczebnie badanie bazujące na rejestrze liczącym 1000 pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, poddanych ocenie diagnostycznej w kierunku występowania neurogennej nadreaktywności wypieracza potwierdziło rozpoznanie u 17,5% chorych.

³ Jedynie ten podtyp spina bifida wiąże się z ryzykiem występowania dysfunkcji dróg moczowych, w tym nadreaktywności wypieracza

Śmiertelność

Szacuje się, że średni czas życia w tej grupie jest o 10-15 lat krótszy niż dla populacji ogółem (bez SCI). Wskaźnik śmiertelności w tej grupie chorych jest największy w pierwszym roku po urazie, w porównaniu z kolejnymi latami. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym trwającym 25 lat obejmującym 270 chorych z SCI. Wskaźnik śmiertelności po 25 latach wynosił 49%. Główną przyczyną zgonu była niewydolność nerek, której doświadczyło 43% chorych. Obecnie w wyniku poprawy opieki nad chorymi z uszkodzeniem rdzenia kręgowego główną przyczyną przedwczesnego zgonu jest zapalenie płuc, wypadki oraz samobójstwa. (...)

Wyniki niedawno opublikowanego największego badania przekrojowego przeprowadzone w 22 krajach Europy wskazują, iż w 2012 łącznie odnotowano 1840 zgonów z powodu pourazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego. (ang. traumatic, SCI, tSCI.) Standaryzowany wskaźnik śmiertelności ogółem w wyniku tSCI wynosił 6.7/1 mln. Ekstrapolując dane na Europę przyjęto, iż w 2012 roku doszło do wystąpienia 4 570 przypadków zgonów z powodu tSCI. W zależności od płci wskaźniki te wynosiły odpowiednio dla kobiet 4,5/mln i mężczyzn 9,4/mln. Zaobserwowano również, iż w krajach o podobnym PKB per capita obserwuje się zbliżone wskaźniki śmiertelności.

- w Polsce

Dane dotyczące częstości występowania urazów kręgosłupa przebiegających z jednoczesnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego nie są zbierane w sposób kompleksowy, istniejące badania epidemiologiczne są niewystarczające i nieaktualne, aby oszacować tę populację. Wg opinii profesora Kiwerskiego szacunkowo określa się liczbę urazów kręgosłupa z uszkodzeniem rdzenia na około 800 rocznie, z pewną tendencją wzrostową.

Autorzy publikacji Tederko 2013 przeprowadzili przegląd literatury celem określenia epidemiologii uszkodzeń rdzenia kręgowego w Polsce. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedynie dwa badania określające zapadalność na SCI w populacji polskiej. Analiza danych przeprowadzona przez Piertaszkiewicz 2010 w oparciu o próbkę chorych hospitalizowanych w latach 2005-2008 pozwoliła na oszacowanie współczynnika zapadalności na uszkodzenia rdzenia kręgowego na poziomie 14,5/1 000 000 (1 mln).

W drugiej zidentyfikowanej publikacji bazującej na kartach pacjentów poddanych rehabilitacji w Stołecznym Centrum Rehabilitacji w województwie mazowieckim STOCER (...) autorzy oszacowali roczną zapadalność na SCI na terenie województwa na 20 przypadków / 1 000 000 (1 mln).

Nie zidentyfikowano badań dotyczących rozpowszechnienia uszkodzenia rdzenia kręgowego w Polsce.

Nadreaktywność wypieracza o podłożu neurogennym

Szacuje się, że w Polsce pęcherz neurogenny u dzieci ze spina bifida występuje u około 70% pacjentów. Na charakter dysfunkcji pęcherza moczowego ma wpływ stopień i poziom uszkodzenia rdzenia kręgowego. Pacjenci z uszkodzenia rdzenia na poziomie L5 i powyżej mają objawy pęcherza neurogennego. Zaburzone jest unerwienie mięśnia wypieracza pęcherza oraz unerwienie zwieracza. Najczęstszym objawem jest neurogenna nadreaktywność wypieracza, którą potwierdzono w ramach badania urodynamicznego w 88,7% przypadków.

W publikacji Korzeniecka-Kozerska 2015 przeanalizowano 112 przypadków dzieci z rozszczepem kręgosłupa urodzonych pomiędzy 1995-2013 zamieszkałych na terenie województwa podlaskiego wykazała, iż neurogenna nadreaktywność wypieracza zdiagnozowana została u 56,7% chorych. Podobny odsetek chorych z nadreaktywnością wypieracza wśród pacjentów z myelomeningocoele przedstawili autorzy pracy Baginska 2019, wskazując, iż wśród dzieci w MMC z pęcherzem neurogennym proporcja chorych z NDO wynosi 59%.

Dane zebrane przez Rosinczuk-Tonderys 2012, obejmujące analizę 130 pacjentów uszkodzeniem kręgosłupa, hospitalizowanych na Oddziale Neurochirurgii w Szpitalu we Wrocławiu w latach 2008-2010 wskazują, iż w grupie chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego problemów z układem moczowym doświadczało aż 38,1% chorych. Diagnozę wystąpienia pęcherza neurogennego postawiono u 20% chorych z uszkodzeniami rdzenia kręgowego, większość z nich towarzyszyło nietrzymanie moczu (12,3%).

Nie zidentyfikowano polskich danych literaturowych dotyczących częstości występowania NDO w populacji chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Podobnie jak w przypadku spina bifida na charakter dysfunkcji pęcherza moczowego ma wpływ typ i rozległość uszkodzenia rdzenia kręgowego. Zaburzone jest unerwienie mięśnia wypieracza pęcherza oraz unerwienie zwieracza. Wytyczne kliniczne wskazują, że częstość NDO w dużej mierze uzależniona jest od lokalizacji i stopnia uszkodzenia rdzenia kręgowego.

Czyste, przerywane cewnikowanie (CIC)

W populacji dzieci ze spina bifida polskie dane literaturowe wskazują, iż cewnikowanie konieczne jest u większości dzieci z nadaktywnością wypieracza wynikającej z rozszczepienia kręgosłupa, podczas gdy odsetek cewnikujących się według danych literaturowych z pracy Korzeniecka-Kozerska wynosił jedynie 63,92%.

Nie zidentyfikowano podobnych danych dla populacji dzieci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.

Brak skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc

Nie zidentyfikowano polskich danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc. Prawdopodobnie wynika to pośrednio z faktu, iż aktualnie brak jest ogólnie przyjętej definicji braku skuteczności leczenia za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc.

Źródło: opracowano na podstawie APD wnioskodawcy rozdz. 2

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**Opinie ekspertów**

W ramach prac otrzymano dwie opinie od ekspertów klinicznych, od dr n. med. Piotra Gastoła, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii dziecięcej oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Apoznańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii dziecięcej.

Na podstawie danych przekazanych przez ekspertów analitycy oszacowali wielkość populacji docelowej na 525-800 pacjentów wg dr. Gastoła, natomiast prof. Apoznański wskazał, przy okazji odpowiedzi na dodatkowe pytania, że zaproponowane przez niego dane dla populacji są znacznie zawyżone.

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Populacja	Dr n. med. Piotr Gastoł Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii dziecięcej			Prof. dr hab. n. med. Wojciech Apoznański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dziecięcej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Wnioskowane wskazanie						
Pacjenci w wieku od 6 do 18 r.ż. z neurogeną nadreaktywnością mięśnia wypieracza spełniający ogółem kryteria włączenia do projektu programu lekowego: Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD 10: N31)	3 500-4 000	Okolo 400	15-20%	Występowanie wady to 5/1000 urodzonych. W wybranym przedziale wieku okolo 25 000*	Przy urodzeniach 300 000 na rok dzieci z tą wadą to okolo 1 500 pacjentów.	50%
Źródło	Szacunek własny, po konsultacji z kolegami urologami dziecięcymi			Szacunki własne		

* biorąc pod uwagę dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych za lata 2006-2019, szacunki te mogą być zawyżone

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów pediatrycznych w wieku 6-18 lat (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem i/lub współistniejącym ICD-10 wyniosła w roku 2023:

- N31 Nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego, niesklasyfikowana gdzie indziej – 5 768;
- Q05 Rozszczep kręgosłupa – 2 505;
- S14 Uraz nerwów i rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym kręgosłupa – 197;

- S24 Uraz nerwów i rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym kręgosłupa – 78.

W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że dane NFZ nie umożliwiają określenia odsetka pacjentów, u których występuje pęcherz neurogeny w przebiegu innych schorzeń, a dodatkowo nie ma możliwości określenia, jaki odsetek pacjentów spełnia kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2014-2023 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N31, Q05, S14, S24 (wraz z podkodami), w rozbiciu na podkody

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10	Lata									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
N31	6671	6370	6209	5888	5428	5400	4325	4592	4960	3548
N31.0	1232	1126	1118	1032	1010	1035	938	1001	1035	768
N31.1	53	56	49	52	49	56	39	60	72	35
N31.2	70	78	74	54	53	50	45	49	58	28
N31.8	1560	1541	1473	1361	1153	1224	997	1051	1079	810
N31.9	895	956	1026	927	877	790	647	785	829	579
Q05	2220	2053	2014	1932	1900	1857	1639	1595	1727	1385
Q05.0	93	94	104	68	70	76	55	55	52	41
Q05.1	103	94	108	105	88	94	76	89	87	72
Q05.2	689	648	623	635	660	654	539	605	580	464
Q05.3	112	119	137	128	131	135	117	123	146	101
Q05.4	56	50	60	58	67	69	53	52	70	55
Q05.5	12	15	18	17	15	12	13	10	19	12
Q05.6	19	18	19	15	15	15	9	8	13	11
Q05.7	223	225	265	257	233	261	178	193	211	174
Q05.8	175	119	88	87	102	97	87	103	142	89
Q05.9	178	189	162	155	150	143	108	124	158	101
S14	194	219	177	168	140	125	75	88	125	105
S14.0	10	7	8	6	7	6	7	2	4	2
S14.1	63	83	62	63	60	49	31	33	58	70
S14.2	7	19	8	7	6	1	2	3	-	1
S14.3	17	28	26	23	20	37	19	26	24	11
S14.4	5	7	5	3	2	2	2	1	-	2
S14.5	1	-	1	3	1	-	1	-	-	-
S14.6	6	5	8	5	2	4	1	3	10	6
S24	121	126	130	112	99	117	60	65	84	50
S24.0	3	8	4	5	7	4	1	5	2	1
S24.1	29	33	33	39	40	51	24	29	37	23
S24.2	9	4	3	7	-	4	6	1	-	2
S24.3	1	1	5	2	-	1	-	1	1	-
S24.4	1	3	1	1	1	5	3	2	-	-
S24.5	-	1	1	1	2	1	-	2	1	-
S24.6	4	4	1	1	5	6	-	1	2	2

N31 Nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego, niesklasyfikowana gdzie indziej; N31.0 Pęcherz moczowy neurogeny niesklasyfikowany gdzie indziej; N31.1 Odruchowy pęcherz moczowy neurogeny niesklasyfikowany gdzie indziej; N31.2 Wiotki pęcherz

moczowy neurogeny niesklasyfikowany gdzie indziej; N31.8 Inna nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego; N31.9 Nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego, nieokreślona;

Q05 Rozszczep kręgosłupa; Q05.0 Rozszczep kręgosłupa szyjnego ze współistniejącym wodogłowiem; Q05.1 Rozszczep kręgosłupa piersiowego ze współistniejącym wodogłowiem; Q05.2 Rozszczep kręgosłupa lędźwiowego ze współistniejącym wodogłowiem; Q05.3 Rozszczep kręgosłupa krzyżowego ze współistniejącym wodogłowiem; Q05.4 Nieokreślony rozszczep kręgosłupa ze współistniejącym wodogłowiem; Q05.5 Rozszczep kręgosłupa szyjnego bez wodogłowia; Q05.6 Rozszczep kręgosłupa piersiowego bez wodogłowia; Q05.7 Rozszczep kręgosłupa lędźwiowego bez wodogłowia; Q05.8 Rozszczep kręgosłupa krzyżowego bez wodogłowia; Q05.9 Rozszczep kręgosłupa, nieokreślony;

S14 Uraz nerwów i rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym kręgosłupa; S14.0 Wstrząśnienie i obrzęk odcinka szyjnego rdzenia kręgowego; S14.1 Inne i nieokreślone urazy odcinka szyjnego rdzenia kręgowego; S14.2 Uraz korzeni nerwowych nerwów odcinka szyjnego rdzenia kręgowego; S14.3 Uraz splotu ramiennego; S14.4 Uraz obwodowych nerwów szyi; S14.5 Uraz nerwów współczulnych w odcinku szyjnym; S14.6 Uraz innych i nieokreślonych nerwów szyi;

S24 Uraz nerwów i rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym kręgosłupa; S24.0 Wstrząśnienie i obrzęk odcinka piersiowego rdzenia kręgowego; S24.1 Inne i nieokreślone urazy odcinka piersiowego rdzenia kręgowego; S24.2 Uraz korzeni nerwowych nerwów odcinka piersiowego rdzenia kręgowego; S24.3 Uraz obwodowych nerwów klatki piersiowej; S24.4 Uraz nerwów współczulnych w odcinku piersiowym; S24.5 Uraz innych nerwów klatki piersiowej; S24.6 Uraz nieokreślonego nerwu klatki piersiowej

Poniższa tabela przedstawia liczbę dorosłych pacjentów oraz koszty terapii toksyną botulinową typu A w programie lekowym B.73. Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31).

Tabela 7. Liczba pacjentów oraz koszty terapii w programie B.73 w latach 2015-2023

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych za substancję czynną [PLN]
2015	10	12 778,96
2016	67	63 729,85
2017	69	51 137,59
2018	54	37 060,80
2019	35	23 500,17
2020	16	12 396,39
2021	9	9 127,22
2022	13	11 587,77
2023	11	4 953,03

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 9.05.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 do 18 r.ż.) z neurogenną nadreaktywnością wypieracza. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Urologii Dziecięcej (PTUD) (<https://ptud.org.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) (<https://ptnd.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Association of Urology (EAU) (<https://uroweb.org/>),
 - European Society for Paediatric Urology (ESPU) (<https://www.espu.org/>),
 - American Urological Association (AUA) (<https://www.auanet.org/>),
 - Canadian Urological Association (CUA) (<https://www.cua.org/>),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google, wykorzystując słowa kluczowe: neurogenna nadreaktywność wypieracza, neurogenic detrusor overactivity.

W opracowaniu uwzględniono najnowsze wytyczne kliniczne (z ostatnich 10 lat).

Wnioskodawca przedstawił wytyczne PTUD z roku 2021, EAU 2023, konsensus lekarzy zajmujących się leczeniem neurogennych dysfunkcji dolnych dróg moczowych Kutzenberger 2023, CUA 2019 (dotyczące diagnostyki, leczenia oraz nadzoru nad pacjentami z neurologicznymi dysfunkcjami dolnych dróg moczowych) oraz opracowanie Ginsberg 2015, oparte w dużej mierze na wytycznych EUA. Ponadto w ramach aktualizacji przedstawiono wytyczne EAU 2024.

W ramach aktualizacji wyszukiwania analitycy odnaleźli wytyczne CUA/PUC 2023 oraz wytyczne NICE 2012/2023 dotyczące nietrzymania moczu w chorobach neurologicznych.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują podobną metodykę i kolejność stosowania terapii:

- Cewnikowanie przerywane (CIC);
- doustne leki antycholinergiczne (przeciwmuskarzynowe);
- ostrzyknięcia toksyną botulinową typu A;
- leczenie chirurgiczne (autoaugmentacja lub augmentacja fragmentem jelita).

Część wytycznych wskazuje na możliwość stosowania oksybutyniny dopęcherzowo (EAU 2024, Kutzenberger 2023, PTUD 2021, CUA 2019, Ginsberg 2015), w przypadku braku skuteczności leczenia doustnego lub nietolerancji leczenia i działań niepożądanych. Polskie wytyczne PTUD 2021 wskazują na możliwość zastosowania oksybutyniny dopęcherzowo podkreślając równocześnie, że taka forma nie jest dostępna w Polsce. Ponadto wytyczne EAU 2024 podkreślają korzystniejszy profil bezpieczeństwa dopęcherzowej formy oksybutyniny.

Wytyczne EAU 2024 Neuro wskazują, że *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*. Według wytycznych EAU 2024 pediatric (dla rozszczepienia kręgosłupa) stosowanie toksyny botulinowej jest wskazane w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego i zwiększonego ryzyka pogorszenia w obrębie górnych dróg moczowych.

Możliwe jest również stosowanie leczenia operacyjnego (bez wskazania techniki – Kutzenberger 2023) – augmentacja (autoaugmentacja lub powiększenie objętości pęcherza przy użyciu fragmentu jelita cienkiego; EAU 2024, CUA/PUC 2023, NICE 2012/2023), wytyczne EAU 2024 Pediatric podkreślają, że *ryzyko powikłań i konsekwencji chirurgicznych przewyższa ryzyko trwałego uszkodzenia górnych dróg moczowych*. Wytyczne PTUD 2021 wskazują, że *przed wykonaniem augmentacji należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej*. Niektóre wytyczne wskazują na alternatywne metody leczenia chirurgicznego – urostomia (jedna z metod nadpęcherzowego odprowadzania moczu; PTUD 2021, NICE 2012/2023, CUA/PUC 2023). Z kolei EAU 2024 zaznacza, że cystostomia nadłonowa (lub zastosowanie stałego cewnika) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem komplikacji, ale istnieją znaczące *rozbieżności w zakresie wyników i parametrów definiujących skuteczność leczenia w badaniach klinicznych dotyczących efektywności leczenia operacyjnego*.

Wytyczne Kutzenberger 2023 wskazują na możliwość stosowania terapii skojarzonych: lek doustny+lek doustny lub lek doustny+lek dopęcherzowy. Również wytyczne CUA 2019 sugerują możliwość zastosowania dwóch leków doustnych jeśli nie ma możliwości zwiększania dawki jednego leku oraz na możliwość równoczesnego stosowania leku doustnego (mirabegron) oraz oksybutyniny podawanej przezskórnie.

W tabeli poniżej przytoczono opisy wytycznych przedstawione przez wnioskodawcę w APD w rozdz. 2.8., uzupełnieniu analiz oraz odnalezione przez analityków w ramach aktualizacji wyszukiwania.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
EAU 2024 Neuro European Association of Urology 2024 Neuro-Urology Guidelines	<p><i>Celem leczenia jest ochrona górnej części układu moczowego, zapewnienie trzymania moczu, przywrócenie funkcji dolnym drogom moczowym w konsekwencji skutkująca poprawą jakości życia chorych.</i></p> <p><i>Leczenie farmakologiczne</i></p> <p><i>Jako iż podanie leków antymuskarynowych cechuje się udokumentowaną skutecznością i znanym profilem bezpieczeństwa leczenie z wyboru powinno opierać się na podaniu leków z tej grupy (poziom dowodów naukowych (LOE): 1a, siła zaleceń: wysoka)</i></p> <p><i>Mirabegron i leki antymuskarynowe posiadają zbliżoną efektywność kliniczną (LOE: 1b)</i></p> <p><i>Podanie mirabegronu nie poprawia wyników urodynamicznych w tej grupie chorych (LOE: 1b).</i></p> <p><i>Można rozważyć podanie alfa-blokerów w celu obniżenia oporu cewkowego (siła zaleceń: wysoka)</i></p> <p><i>Można rozważyć podanie leczenia skojarzonego w celu zmaksymalizowania uzyskiwanego efektu klinicznego (LOE:3, siła zaleceń: wysoka)</i></p>

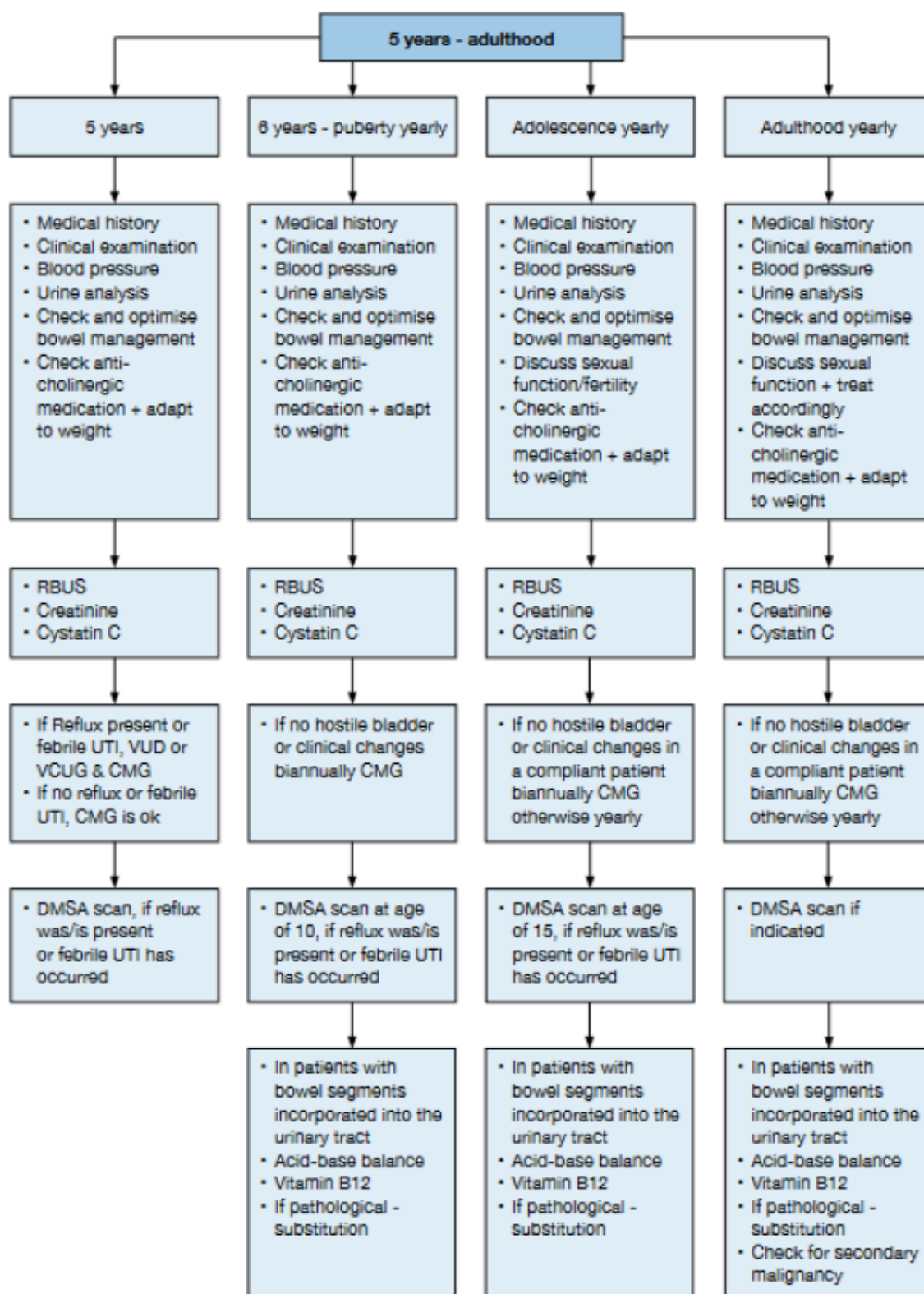
	<p><i>Techniki minimalnie inwazyjne – cewnikowanie</i></p> <p><i>Przerwane cewnikowanie stanowi standardowe postępowanie (z wyboru) dla pacjentów, którzy nie mogą opróżnić pęcherza w sposób niewymuszony (LOE: 3)</i></p> <p><i>Zastosowanie cewnika stałego lub cystostomii nadłonowej, celem opróżnienia 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)</i></p> <p><i>Zastosowanie przerywanego cewnikowania w warunkach aseptycznych stanowi metodę z wyboru w przypadku chorych, nieopróżniających pęcherza moczowego w sposób samoczynny (Siła zaleceń: wysoka)</i></p> <p><i>Dokładnie poinstruuuj pacjentów o technice i ryzyku przerywanego cewnikowania (Siła zaleceń: duża)</i></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><i>Toksyna Botulinowa</i></p> <p><i>Podanie toksyny botulinowej typu A jest terapią o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów z NDO o podłożu neurologicznym jedynie dla grupy chorych ze stwierdzeniem rozsianym oraz po uszkodzeniach rdzenia kręgowego (LOE: 1a)</i></p> <p><i>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)</i></p> <p><i>Leczenie chirurgiczne</i></p> <p><i>Istnieje znacząca rozbieżność w zakresie wyników i parametrów definiujących skuteczność leczenia w badaniach klinicznych dotyczących efektywności leczenia operacyjnego</i></p> <p><i>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)</i></p>
<p>EAU 2024 Pediatric European Association of Urology 2024 Pediatric Urology – wytyczne dla rozszczepienia kręgosłupa (MMC)</p>	<p><i>Celem leczenia MMC jest ochrona górnych partii dróg moczowych (w tym nerek) oraz uzyskanie suchości socjalnej w odpowiednim wieku dziecka (poziom dowodów naukowych: 2a).</i></p> <p><i>Schemat postępowania terapeutycznego nie uległ zmianie i został przedstawiony na Rysunek 2 w APD. [Rysunek 1 w AWA – poniżej]</i></p> <p><i>W przypadku wszystkich dzieci z wadami cewy nerwowej należy niezwłocznie rozpocząć procedurę opróżniania pęcherza za pomocą CIC (LOE: 3, siła zaleceń: wysoka)</i></p> <p><i>U wszystkich dzieci ze spina bifida 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)</i></p> <p><i>Należy niezwłocznie wdrożyć leczenie antycholineryczne u dzieci z podejrzeniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (LOE: 2, siła zaleceń: wysoka)</i></p> <p><i>Podejmowanie decyzji klinicznych w przypadku dziecka z MMC powinno odbywać się poprzez zaangażowanie wielodyscyplinarnego panelu ekspertów.</i></p> <p><i>Ostateczny (połączony z wynikami badania urodynamicznego) algorytm postępowania klinicznego uzależniony jest od mechanizmu i rodzaju nieprawidłowości w obrębie zwieracza i wypieracza.</i></p> <p><i>W przypadku neurogennej nadreaktywności wypieracza postępowanie jest zbliżone niezależnie od samej aktywności zwieracza.</i></p> <p><i>Leczenie farmakologiczne</i></p> <p><i>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).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p>Oksybutynina dopęcherzowa</p> <p>Alternatywa dla doustnej oksybutyniny jest oksybutynina podawana dopęcherzowo, o dużo korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.</p> <p><i>Toksyna botulinowa</i></p> <p><i>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)</i></p> <p><i>Leczenie chirurgiczne</i></p> <p><i>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)</i></p>

CUA/PUC 2023	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, terapii i leczenia pacjentów pediatrycznych z neurogenną dysfunkcją dolnych dróg moczowych</p> <p><u>Zalecane terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cewnikowanie CIC: w połączeniu z terapią przeciwskurczową należy rozważyć u dzieci, u których występuje ryzyko zmian w górnych drogach moczowych, nawracających ZUM, upośledzenia funkcji pęcherza stwierdzonej badaniem urodynamicznym lub gdy pacjent/rodzina wyrazi gotowość na taką interwencję [LE II-III; silne zalecenie w oparciu o dowody] Profilaktyka antybiotykowa: nie należy stosować profilaktyki antybiotykowej rutynowo; profilaktykę antybiotykową można rozważyć u pacjentów, u których w ciągu 3-6 mies. występowały nawracające lub ciężkie ZUM oraz u których wcześniej występowały objawowe ZUM po zmianie cennika lub po urazie podczas cewnikowania [LE II; silne zalecenie w oparciu o dowody] Leki antycholinergiczne: najczęściej syrop z oxybutyniną (dawka 0,2–0,4 mg/kg masy ciała na dzień) [LE II-III; silne zalecenie w oparciu o dowody oraz aktualna najlepsza praktyka] Ostrzyknięcia toksyną botulinową: można rozważyć wstrzyknięcie do ściany pęcherza toksyny botulinowej typu A (6–10 jednostek na kg na dawkę do maksymalnie 300 jednostek na dawkę) u dzieci i młodzieży z uszkodzeniem rdzenia kręgowego i objawami OAB i/lub z wynikami badań urodynamicznych wykazujących zaburzenia funkcjonowania pęcherza moczowego i u których leki przeciwskurczowe okazały się nieskuteczne lub źle tolerowane [LE II-III; silne zalecenie w oparciu o dowody] <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vesicostomia (przetoka pęcherzowo-skórna wytwarzana operacyjnie; zespolenie przednio-górnej ściany pęcherza moczowego z otworem skórny przetoki na brzuchu; rodzaj urostomii stosowany najczęściej u dzieci): u pacjentów z refluksem wysokiego stopnia i nawracającym ZUM z gorączką można rozważyć tymczasowe odprowadzenie moczu w przypadku nietrzymania moczu (np. ureterocutaneostomię – przetoka moczowodowo skórna) w celu ochrony górnych dróg moczowych. Kanał kontynentny umożliwiający cewnikowanie (ang. <i>Continent catheterizable channel</i>) Augmentacja fragmentem jelita: można rozważyć u pacjentów z niepostępującymi zaburzeniami neurologicznymi i powikłaniami związanymi z zaburzeniami funkcji pęcherza, ale po dokładnej ocenie klinicznej, urodynamicznej oraz w porozumieniu z pacjentem/rodziną pod kątem powikłań, ryzyka i alternatywnych metod leczenia. <p><i>Siła zaleceń: zmodyfikowane GRADE: silne/słabe.</i></p> <p><i>Poziom dowodów (LE):</i></p> <p><i>I – metaanalizy RCT lub wysokiej jakości RCT lub badania „wszystko albo nic”, w których brak leczenia nie wchodzi w grę, na przykład w przypadku przetoki pęcherzowo-pochwowej</i></p> <p><i>II – niskiej jakości RCT lub metaanalizy dobrej jakości prospektywnych badań kohortowych</i></p> <p><i>III – dobrej jakości retrospektywne badania przypadków z grupą kontrolną lub dobrej jakości serie przypadków</i></p> <p><i>IV – opinie ekspertów</i></p> <p>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p>
NICE 2012/2023	<p>Wytyczne dotyczące nietrzymania moczu w chorobach neurologicznych (niezależnie od wieku)</p> <p>Stosowanie cewnikowania w razie potrzeby.</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapie behawioralne: nauka oddawania moczu w określonym czasie, trening pęcherza, zmiana nawyków korzystania z toalety Leki przeciwskurczowe Toksyna botulinowa typu A (ostrzykiwanie ściany pęcherza) Augmentacja <p>Ponadto zalecana jest odpowiednia profilaktyka zakażeń.</p> <p>W przypadku poważnych problemów (np. nietrzymania moczu, pogorszenia czynności nerek) można rozważyć urostomię lub nawet cystektomię.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
Kutzenberger 2023 Konsensus Lekarzy Zajmujących się leczeniem neurogennych dysfunkcji dolnych dróg moczowych	<p><i>Przed przystąpieniem do leczenia farmakologicznego konieczne jest wykonanie badania wideourodynamicznego (12 tydzień życia dziecka).</i></p> <p><i>Leczenie farmakologiczne powinno zostać wdrożone niezwłocznie po postawieniu diagnozy neurogennej nadreaktywności wypieracza.</i></p> <p><i>Celem leczenia u dzieci jest ochrona górnej części układu moczowego, zapewnienie trzymania moczu, osiągnięcie bezpiecznej wartości ciśnienia pęcherza (wartość ciśnienia w pęcherzu < 40 cm H2O) przywrócenie funkcji dolnym drogom moczowym.</i></p> <p><i>Monitorowanie efektów leczenia (badanie urodynamiczne) powinno odbyć się po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i kolejno co rok, celem określenia skuteczności leczenia/ wczesnego uwidocznienia zmian w budowie anatomicznej dróg moczowych.</i></p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <p><i>W I linii leczenia NDO u dzieci zaleca się stosowanie leków antycholinergicznych, z uwzględnieniem granic wiekowych, w których leki te mogą zostać zastosowane (TAK:89,5% ankietowanych).</i></p> <p>Oxybutynina dopęcherzowa</p>

	<p>W przypadku gdy podanie doustne maksymalnych rekomendowanych dawek solifenacyny (zawiesina), oxybutyniny oraz propiweryny nie przynosi wystarczającej poprawy/ efektu terapeutycznego, zaleca się zastosowanie dopęcherzowej oxybutyniny (u dzieci w wieku co najmniej 6 lat) (TAK: 83,3% ankietowanych)</p> <p>Należy rozważyć jako leczenie I linii zastosowanie dopęcherzowej oxybutyniny, w przypadku dzieci w wieku co najmniej 6 lat, które opróżniają pęcherz przy pomocy przerywanego cewnikowania (TAK: 77,8% ankietowanych)</p> <p>Terapie skojarzone (doustna/doustna lub doustna/dopęcherzowa) mogą zostać zastosowane w celu optymalizacji efektu terapeutycznego jak również redukcji zdarzeń niepożądanych (TAK: 83,3% ankietowanych)</p> <p>W przypadku braku skuteczności terapii zarejestrowanych w leczeniu NDO u dzieci można rozważyć zastosowanie innych leków antymuskarynowych (tolterodyna, fesoterodyna) lub mirabegronu. Leki te aktualnie stosowane są w ramach „off-label” (TAK: 78,9% ankietowanych).</p> <p>Toksyna botulinowa</p> <p>W przypadku stwierdzenia nieskuteczności leczenia antymuskarynowego, celem ochrony funkcji nerek należy rozważyć iniekcję toksyny botulinowej typu A, która stosowana jest u dzieci poza wskazaniem rejestracyjnym (TAK: 89,5% ankietowanych).</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>W przypadku gdy wszystkie metody leczenia zachowawczego zawiodą i istnieje ryzyko uszkodzenia mięszu nerek należy odpowiednio wcześniej zaproponować leczenie operacyjne (TAK: 94,7% ankietowanych).</p>
<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej, NDDDM 2021</p>	<p>Interwencje dodatkowe: czyste przerywane cewnikowanie (CIC).</p> <p>U chorych którzy nie oddają moczu samodzielnie CIC stanowi postępowanie z wyboru od momentu narodzin dziecka. Częstość przeprowadzania CIC zależna jest od wieku dziecka oraz wielkości jego pęcherza.</p> <p>Leczenie farmakologiczne – leki modulujące aktywność wypieracza:</p> <p>Oxybutynina (p.o.) w dawce 0,4 mg/kg/dobę. Lek podaje się w 3 dawkach. Farmakokinetyka leku wskazuje, iż czas działania to 6–8 godzin. W wybranych przypadkach warto rozważyć podaż leku co 6 godzin. Istnieje możliwość podania leku bezpośrednio do pęcherza (taka forma nie występuje w Polsce).</p> <p>Solifenacyna (p.o.) w dawce 0,1–0,4 mg/kg/dobę do maksymalnie 10 mg/dobę. Zalecaną dawkę dobową należy podawać 1 raz/d. W zależności od masy ciała, dawka początkowa wynosi: 9–15 kg mc. 2 mg/d, 15–45 kg mc. 3 mg/d, 45–60 kg mc. 4 mg/d, > 60 kg mc. 5 mg/d. Następnie dawkę można zwiększyć do najmniejszej dawki skutecznej. Dawka maks.: 9–15 kg mc. 4 mg/d, 15–30 kg mc. 5 mg/d, 30–45 kg mc. 6 mg/d, 45–60 kg mc. 8 mg/d, > 60 kg mc. 10 mg/d.</p> <p>Mirabegron (β3-mimetyk) nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci. Stosowany u starszych pacjentów po uzyskaniu odpowiedniej zgody w dawce 25–50 mg (1 raz na dobę).</p> <p>Toksyna botulinowa typu A – Onabotulina typu A (Botox). Toksyna botulinowa nie jest zarejestrowana w Polsce w ww. wskazaniach. Stosowana u starszych pacjentów po uzyskaniu odpowiedniej zgody. Lek podawany jest bezpośrednio do ściany pęcherza w trakcie cystoskopii. Botox podaje się w dawce 10 IU/kg do maksymalnej dawki 300 IU. Podanie leku należy powtarzać co 6–9 miesięcy w zależności od efektu. Pęcherz o obniżonej podatności i pojemności, bez nadaktywności prawdopodobnie nie reaguje na toksynę botulinową.</p> <p>Leczenie chirurgiczne:</p> <p>Augmentacja pęcherza znajduje zastosowanie u pacjentów z pęcherzem neurogennym, którzy nie uzyskali przy zastosowaniu metody farmakologicznej obniżenia ciśnienia wypieracza, powiększenia pojemności pęcherza, socjalnie akceptowalnego trzymania moczu.</p> <p>Przed wykonaniem augmentacji należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej.</p> <p>Wyróżniamy dwie metody leczenia chirurgicznego obie polegające na powiększeniu pojemności pęcherza: augmentacja fragmentem jelita oraz autoaugmentacja.</p> <p>W przypadku powiększenia pęcherza wykorzystuje się różne fragmenty przewodu pokarmowego lub moczowód. Każda augmentacja z wstawek jelitowych używanych do enterocystoplastyki ma swoje wady i zalety. Pacjenci po enterocystoplastyce wymagają długotrwałej kontroli z regularnie wykonywaną cystologią i cystoskopia, po 5–10 latach od augmentacji.</p> <p>Autoaugmentacja pęcherza może być z powodzeniem zastosowana w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, ze względu na stosunkowo niewielkie powiększenie pojemności pęcherza. Pacjent kwalifikowany do tej metody powinien posiadać relatywnie dużą pojemność pęcherza stanowiącą 75–80% oczekiwanej objętości.</p> <p>Wskazano również na możliwość stosowania innych metod operacyjnych: czasowe nieszczelne odprowadzenie moczu (przetoka pęcherzowo-skórna – vesicostomia), stałe nieszczelne odprowadzanie moczu, szczelne przetoki moczowe do cewnikowania pęcherza.</p> <p>Proponowany schemat postępowania terapeutycznego u dzieci z NDDDM:</p> <p>Okres noworodkowy/niemowlęcy:</p> <p>Opcja 1 (rekomendowana przez zespół): leki antymuskarynowe (oxybutynina 3 x dziennie w należytym dawce) wdraża się od razu po urodzeniu wraz z rozpoczęciem CIC. Dodatkowo do rozważenia profilaktyka przeciwbakteryjna. Takie rozwiązanie zabezpiecza wszystkich pacjentów, również w przypadku zmiany typu zaburzeń w pierwszych miesiącach życia w efekcie szoku rdzeniowego.</p> <p>Opcja 2: CIC wdraża się od razu po urodzeniu, a leki antymuskarynowe w zależności od wyniku pierwszego badania urodynamicznego. Należy zaznaczyć, iż w tym przypadku pacjent może przez kilka miesięcy być narażony na działanie wysokiego ciśnienia śródpecherzowego.</p> <p>Po zakończeniu okresu niemowlęcego: leczenie ustala się na podstawie wyników badań urodynamicznych w zależności do typu NDDDM (punkt 1a strona 3) oraz przebiegu klinicznego:</p> <p>Typ 1 – wymaga tylko zastosowania CIC i monitorowania.</p> <p>Typ 2 – wymaga CIC i leków antymuskarynowych/ beta-mimetycznych/innych metod inwazyjnych obniżenia</p>

	<p>ciśnienia.</p> <p>Typ 3 – leki antymuskarynowe/beta-mimetyczne/ inne metody inwazyjne obniżenia ciśnienia i CIC (wprowadzenie CIC jest warunkiem bezwzględny przed zabiegiem zwiększenia oporu cewkowego).</p> <p>Typ 4 – nie powoduje uszkodzenia górnych dróg moczowych (o ile nie zmieni się typ uszkodzenia w trakcie obserwacji), ponieważ charakteryzuje się stałym wyciekaniem moczu. Wymaga natomiast w późniejszym okresie podjęcia działań w celu osiągnięcia trzymania moczu (moment zabiegu ustala się indywidualnie z dzieckiem i opiekunami).</p> <p>Pomimo braku dowodów opartych na wiarygodnych badaniach klinicznych, u pacjentów bez poprawy czynności pęcherza przy zastosowaniu monoterapii dopuszcza się politerapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 leki antymuskarynowe (oxybutynina + solifencyna), • 1 lek antymuskarynowy i mirabegron, • 2 leki antymuskarynowe + mirabegron, • toksyna botulinowa (i w razie konieczności dodatkowo lek antymuskarynowy).
<p>CUA 2019 Canadian Urological Association</p>	<p>Celem leczenia jest zmniejszenie ciśnienia panującego w pęcherzu moczowym, zwiększenie jego całkowitej pojemności oraz zapobieganie cofaniu się moczu do górnych dróg moczowych.</p> <p>Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć bez względu na konieczność zastosowania metod umożliwiających opróżnienie pęcherza (równolegle) (GOR C, LOE 4)</p> <p>Leczenie antycholinergiczne</p> <p>Leczeniem z wyboru są doustne leki antycholinergiczne. Nie wykazano, aby jedna substancja czynna przewyższała drugą. Nie ustalono jednej optymalnej dawki leku, dawkowanie dobierane jest indywidualnie dla każdego chorego (GOR A, LOE 1a)</p> <p>Leczenie skojarzone składające się z podania dwóch różnych typów leków antymuskarynowych może być zalecone w przypadku chorych opornych na dalsze podwyższanie dawki w monoterapii.</p> <p>Podanie leków z grupy agonistów receptora adrenergicznego B3 (mirabegron) oraz przezskórnej oksybutyniny w obliczu niewystarczającej liczby i jakości danych naukowych wskazujących na ich skuteczność stanowi może podejście alternatywne dla leczenia antycholinergicznymi, jednakże konieczne jest dostarczenie dowodów naukowych wskazujących na poprawę parametrów badania urodynamicznego w tej grupie chorych (GOR C, LOE 4)</p> <p>Toksyna botulinowa</p> <p>Iniekcje toksyną Onabotulinum A w dawce 200U w mięsień wypieracza to skuteczna, mało inwazyjna oraz bezpieczna opcja leczenia pozwalająca na osiągnięcie utrzymania moczu, poprawy funkcjonowania pęcherza u chorych z SCI i MS, u których brak jest adekwatnej odpowiedzi lub występuje nietolerancja na leczenie antycholinergiczne (GOR A, LOE 1)</p> <p>Iniekcje toksyną abobotuliną A w dawce 750 U stanowią skuteczną opcję leczniczą u pacjentów z zaburzeniami LUTD o podłożu neurogennym (GOR B, LOE 1b)</p> <p>Oksybutynina dopęcherzowa</p> <p>Podanie oksybutyniny dopęcherzowo stanowi bezpieczną alternatywę u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza o podłożu neurogennym, wymagających samo-cewnikowania metodą CIC (GOR C, LOE 3)</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Augmentacja pęcherza wskazana jest w przypadku pacjentów z NDO, u których stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niską podatność pęcherza; • oporność na dotychczas zastosowane terapie; • niską pojemność pęcherza, wymagającą konieczności zastosowania cewnika trwałego lub zbyt częstego cewnikowania (GOR B., LEO 2)
<p>Ginsberg 2015 oparte w dużej mierze na wytycznych EUA</p>	<p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>Leczeniem z wyboru jest podanie doustnych leków antycholinergicznymi (oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna, darifenacyna, fesoterodyna oraz chlorek trospium) lub leków z grupy agonistów beta 3 (mirabegron). Nie ustalono jednej optymalnej terapii, leczenie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. U części chorych konieczne może być wdrożenie leczenia skojarzonego. Nie wykazano, wyższości jednego leku nad drugim. W przypadku pacjentów NDO bardziej korzystne może być stosowanie wyższych niż w przypadku OAB dawek leków antymuskarynowych, co może zwiększać częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Toksyna botulinowa</p> <p>U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie behawioralne lub/i połączenie leczenia farmakologiczne należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej typu A.</p> <p>Dopęcherzowa farmakoterapia</p> <p>Dopęcherzowe podanie leków w tym leków z grupy antagonistów receptora muskarynowego może być rozważone (korzystne) w przypadku wybranej grupy chorych. (brak definicji tej grupy)</p> <p>Przezskórna elektrostymulacja nerwu piszczelowego (PTNS) lub stymulacja nerwów krzyżowych (SNM)</p> <p>Techniki polegające na stymulacji wybranych nerwów mogą korzystnie wpływać na redukcję nadreaktywności wypieracza.</p>

Skróty: CIC – czyste przerywane cewnikowanie; GOR – poziom rekomendacji; LE – poziom dowodów; LOE – poziom dowodów naukowych; LUTD – dysfunkcja dolnych dróg moczowych; MMC – przepuklina oponowo-rdzeniowa; NDO – neurogenna nadreaktywność wypieracza; OAB – pęcherz nadreaktywny; VUR – odpływ pęcherzowo-moczowodowy



RBUS = Renal bladder ultrasound; UTI = urinary tract infection; VUD = videourodynamic; VCUG = voiding cystourethrography; CMG = cystometrogram; DMSA = dimercaptosuccinic acid.

Rysunek 1. Schemat postępowania u dzieci z pęcherzem neurogennym w przebiegu mielodysplazji. [wytyczne EAU 2024]

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz 2 organizacji pacjenckich: stowarzyszenia UroConti i Fundacji SPINA. W ramach prac otrzymano dwie opinie od ekspertów klinicznych, od dr n. med. Piotra Gastroła, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii dziecięcej oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Apoznańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii dziecięcej. Otrzymano również opinię od pani Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM UroConti oraz od dr hab. n. med. Agnieszki Pastuszki, przedstawiciela Fundacji SPINA. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr n. med. Piotr Gastroł Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Apoznański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dziecięcej
Czy wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zespół pęcherza nadreaktywnego?	TAK	<i>Pojęcie to jest opisem urodynamicznym i wskazuje na wysokie ciśnienie śródpecherzowe, ale nie precyzuje jego przyczyny. Neurogenna przyczyna takich dolegliwości mieści się w tej definicji</i>
Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Stabilny, niskociśnieniowy wypieracz w badaniu urodynamicznym, pęcherz o dobrej pojemności</i>	<i>Niewydolność nerek</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Suchość, trzymanie moczu</i>	
Jaki jest czas trwania terapii z zastosowaniem oxybutyniny w podaniu dopęcherzowym we wnioskowanym wskazaniu?	<i>Do okresu pokwitania możliwe modyfikacje dawek leku, po okresie dojrzewania stała podaż leku</i>	<i>Czas stosowania leku jest wieloletni</i>
Zgodnie z wytycznymi klinicznymi EAU w pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie oxybutyniny doustnie. Równocześnie wskazano, że podanie dopęcherzowe jest lepsze, ze względu na działanie miejscowe i ograniczenie występowania działań niepożądanych. Proszę o wskazanie, z jakiego powodu w pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie leku doustnego zamiast dopęcherzowego?	<i>Dostępność leku i jego cena</i>	<i>Trudno powiedzieć. Prawdopodobnie zalecenia powstały w okresie, kiedy podanie dopęcherzowe nie było wprowadzone</i>
W wytycznych EAU 2024 dotyczących leczenia pacjentów z pęcherzem neurogennym wskazano na możliwość zastosowania doksazosyny. Czy jest ona również stosowana w analizowanej populacji tj. u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością mięśnia wypieracza po niepowodzeniu leczenia antycholinergicznego?	<i>Stosowana w wybranych przypadkach, rzadko – gdy dziecko nie daje się cewnikować, a tym lekiem uzyskuje się opróżnianie pęcherza.</i>	<i>Bardzo rzadko z uwagi na niską skuteczność kliniczną</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Doustna postać oxybutyniny ma szereg objawów ubocznych – suchość jamy ustnej, zaparcia, brak tolerancji. Leki typu Betmiga, Vesicare są drogie.</i>	<i>Działania uboczne Oxybutyniny szczególnie obniżenie zdolności intelektualnych i objawy atropino-podobne (suchość w ustach, pobudzenie)</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Stosowanie dopłat z budżetu państwa do leku.</i>	<i>Podawanie dopęcherzowe u pacjentów stosujących CIC lub SCIC</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie powinno być problemów.</i>	<i>Osobnicza nietolerancja leku</i>

Pytanie	Dr n. med. Piotr Gastoł Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Apoznański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dziecięcej
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie widzę możliwości nadużyć.</i>	<i>Trudno wskazać taką okoliczność</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci źle tolerujący leczenie doustne.</i>	<i>Dzieci cewnikowane (CIC) lub samocewnikujące się (SCIC)</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z brakiem reakcji na lek.</i>	<i>Dzieci niecewnikowane i nie tolerujące tego preparatu</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, w ocenianym wskazaniu wnioskowane technologie:	a) powinny być finansowane ze środków publicznych - zminimalizowanie objawów ubocznych - łatwość podania b) nie powinny być finansowane ze środków publicznych -	a) powinny być finansowane ze środków publicznych <i>alternatywa przy nietolerowaniu leku doustnie</i> b) nie powinny być finansowane ze środków publicznych <i>lek powinien być refundowany w mojej opinii</i>

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją	
Dr n. med. Piotr Gastoł Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii dziecięcej	<i>Cewnikowanie pęcherza + leki doustne (oxybutynina)</i>	50%	20%	<i>Obserwacje własne, po konsultacji z kolegami urologami dziecięcymi</i>
	<i>Cewnikowanie pęcherza + leki doustne (Betmiga, Vesicare)</i>	50%	20%	
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Apoznański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dziecięcej	<i>Chirurgiczne obniżenie ciśnienia śródpecherzowego (augmentacja pęcherza moczowego)</i>	30%	-	<i>Szacunki własne</i>
	<i>Botox</i>	30%	-	
	<i>Nadpęcherzowe odprowadzenie moczu</i>	10%	-	

Dr Gastoł w odpowiedzi na dodatkowe pytania wskazał, że u pacjentów nietolerujących leczenia doustnego alternatywą będzie stosowanie ostryknięć toksyną botulinową lub zabiegi chirurgiczne (autoaugmentacja, augmentacja fragmentam jelita), a w przypadku refundacji produktu Vesox liczba pacjentów leczonych metodami zabiegowymi uległaby zmniejszeniu, jednak nie określił jaki mógłby to być odsetek pacjentów. Ponadto wskazał, że nadpęcherzowe odprowadzenie moczu może być traktowane jako alternatywna metoda leczenia u pacjentów w przypadku niepowodzenia, braku skuteczności lub braku możliwości zastosowania leczenia farmakologicznego, użycia toksyny botulinowej lub augmentacji u pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie przedstawicieli organizacji pacjenckich.

Tabela 11. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Anna Sarbak Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM UroConti	dr hab. n. med. Agnieszka Pastuszka Przedstawiciel Fundacji SPINA
Najbardziej dotkliwe	<i>Częstość występowania zaburzeń czynności dróg moczowych w chorobach neurologicznych wynosi: choroba Parkinsona – 38-70%, zespół Shya-Dragera – 73%,</i>	<i>Stałe nietrzymanie moczu</i>

Pytanie	<p style="text-align: center;">Anna Sarbak Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM UroConti</p>	<p style="text-align: center;">dr hab. n. med. Agnieszka Pastuszka Przedstawiciel Fundacji SPINA</p>
<p>objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</p>	<p>udary mózgu – 20-50%, udar pnia mózgu – 50%, procesy demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane) – 50-90%, uszkodzenie rdzenia – 30-100% oraz guzy mózgu – 24%: w tym dół tylny czaszki (30%), guzy mostu (71%).</p> <p>Pęcherzem nadreaktywnym określa się taki stan, w którym u chorych występują następujące objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstomocz – częste oddawanie moczu w dzień, jak i w nocy, w niewielkich ilościach, spowodowane bolesnymi parciaми; • parcia naglące – nagła potrzeba oddania moczu spowodowana nagłymi skurczami pęcherza, pojawiającymi się w trakcie jego wypełniania; • nietrzymanie moczu z parcia – wyciek moczu niedający się powstrzymać, podczas parć naglących. <p>Przyczyną wystąpienia objawów związanych z tym schorzeniem jest zaburzenie mechanizmów regulujących pracę pęcherza. Zespół pęcherza nadreaktywnego może wystąpić zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, a objawy mu towarzyszące mogą poważnie utrudniać codzienne funkcjonowanie i wpływać na wycofanie z życia społecznego, rodzinnego i zawodowego. Dlatego pęcherz nadreaktywny jest stanem wymagającym leczenia.</p>	<p>Niewydolność nerek Konieczność augmentacji (powiększenia) pęcherza z użyciem wstawki jelitowej</p>
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>Obecnie w terapii pęcherza nadreaktywnego w ramach I linii leczenia stosuje się głównie leki antycholinergiczne z czego w refundacji dostępne są tylko dwie substancje: solifenacyna oraz tolterodyna. Ponadto do uzyskania refundacji na leki zawierające tolterodynę konieczne jest wykonanie badania urodynamicznego choć, zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych, badanie to nie jest konieczne do diagnozy OAB. Jest to jednak metoda inwazyjna, która wiąże się z ryzykiem uszkodzenia dróg moczowych i w konsekwencji zakażeń. Ponadto, badanie to jest wyjątkowo nieprzyjemne i powinno być wykonywane tylko wtedy, gdy jest naprawdę niezbędne w procesie diagnostycznym. Leki te, choć przynoszą dobre efekty, często obciążone są licznymi, dość poważnymi skutkami ubocznymi. Wśród nich można wskazać m.in. suchotę w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia procesów poznawczych; bóle głowy, zaburzenia rytmu serca, zaleganie moczu, nasilenie objawów choroby wrzodowej przewodu pokarmowego.</p> <p>Gdy terapia lekami antycholinergicznymi okazuje się niepowodzeniem lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, zaleca się leczenie środkami działającymi na receptory beta-3 zlokalizowane w mięśniach gładkich pęcherza moczowego, stymulując jego rozkurcz. Lek zawierający substancję czynną mirabegron, choć dostępny na polskim rynku, nie jest niestety nadal dostępny w refundacji, przez co wielu pacjentów nie może pozwolić sobie na skorzystanie z tej formy leczenia.</p> <p>W przypadku gdy leczenie I i II rzutu okaże się nieskuteczne konieczne może być zastosowanie III linii leczenia tj. wstrzyknięcia dopęcherzowe toksyny botulinowej lub neuromodulacja nerwów krzyżowych. Zabiegi muszą być poprzedzone dokładnym wywiadem i badaniami diagnostycznymi.</p> <p>Leczenie toksyną botulinową typu A polega na ostryknięciu botoksem ściany pęcherza i jest stosunkowo małoinwazyjnym i bezpiecznym zabiegiem. Może on pomóc osobom borykającym się z nadczynnością pęcherza moczowego, jest to jednak zabieg powtarzalny (efekt utrzymuje się zazwyczaj od 6 do 9 miesięcy po jednorazowym podaniu leku), na który pacjenci z czasem mogą stać się odporni. Skutkami ubocznymi tej terapii mogą być trudności w opróżnianiu pęcherza moczowego (nawet tymczasowy brak możliwości oddania moczu). Ponadto na skutek wielokrotnych nakłuć nabłonka przejściowego ściany pęcherza moczowego może powodować zmiany wtórne w ścianie pęcherza moczowego. W tym miejscu należy zaznaczyć, że obecne zapisy programu „Leczeni pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”, w ramach którego refundacją objęta jest toksyna botulinowa typu A, są zbyt restrykcyjne. Ze względu na mocno zawężone kryteria kwalifikacji korzysta więc z niego niewiele osób.</p>	<p>Działanie ogólnoustrojowe związane z doustnym przyjmowaniem leków, co skutkuje występowaniem wielu efektów ubocznych.</p> <p>W przypadkach gdy konieczne jest stosowanie leków w związku z chorobami współistniejącymi możliwe interakcje leków.</p>
<p>Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:</p>	<p>powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Część pacjentów (ok. 25%) rezygnuje z leczenia farmakologicznego ze względu na występowanie skutków ubocznych. W piśmiennictwie międzynarodowym od dawna mówi się o podawaniu leków w leczeniu pęcherza nadreaktywnego oraz neurogennej nadreaktywności wypieracza z zaznaczeniem, że przynoszą one pozytywne efekty. Podawanie leków dopęcherzowo w leczeniu nadreaktywności pęcherza neurogennej powinno być wprowadzone do codziennej praktyki urologicznej – chociażby ze względu na fakt, że wykorzystana jest tu droga dostępu, która zapewnia miejscowe działanie leku.</p> <p>Terapia ta powinna dotyczyć pacjentów, którzy ze względu na dysfunkcje dolnych dróg moczowych mają cewnikowany pęcherz w sposób przerywany (jednorazowe cewnikowanie kilka razy dziennie). Podanie leku do pęcherza moczowego w takiej</p>	<p>powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przewlekłość choroby (zwykle trwająca całe życie) 2. ponoszenie przez chorego i/lub jego opiekunów bardzo dużych wydatków finansowanych związanych z leczeniem farmakologicznym i rehabilitacją

Pytanie	Anna Sarbak Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM UroConti	dr hab. n. med. Agnieszka Pastuszka Przedstawiciel Fundacji SPINA
	<i>sytuacji nie wymaga więc dodatkowej interwencji – pacjent jest już cewnikowany, należy jedynie podać lek przez cewnik po uprzednim opróżnieniu pęcherza z moczu. Wspomniane już wyżej leki antycholinergiczne są skuteczną grupą w terapii niektórych postaci pęcherza neurogennego, jednak znane są ich ogólnoustrojowe działania niepożądane. Konieczne jest wspieranie tego i być może innych podobnych produktów wywierających terapeutyczny efekt na mięsień pęcherza przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych.</i>	
	nie powinna być finansowana ze środków publicznych: <i>nie dotyczy</i>	nie powinna być finansowana ze środków publicznych: -

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r.⁴ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu nietrzymanie moczu są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - we wskazaniu stwardnienie rozsiane: oxybutynini hydrochloridum (tabletki);
 - we wskazaniu zespół pęcherza nadreaktywnego: solifenacini succinas (tabletki);
 - we wskazaniu zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym: tolterodini hydrogenotartras (tabletki), tolterodini tartras (kapsułki);
- w ramach programów lekowych: toxinum botulinicum typum A w programie lekowym B.73.

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych oxybutynini hydrochloridum w postaci tabletek może być stosowany u dzieci w wieku 5 lat i starszych (młodzieży i dorosłych), natomiast solifenacini succinas w postaci tabletek, tolterodini hydrogenotartras w postaci tabletek i tolterodini tartras w postaci kapsułek mogą być stosowane wyłącznie u osób dorosłych.

Dotychczasowy program lekowy B.73 jest skierowany wyłącznie do osób dorosłych, zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym dla toksyny botulinowej.

Ponadto w ramach refundacji aptecznej jest dostępna substancja doxazosinum, która jest refundowana we wskazaniach off-label: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia, neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.

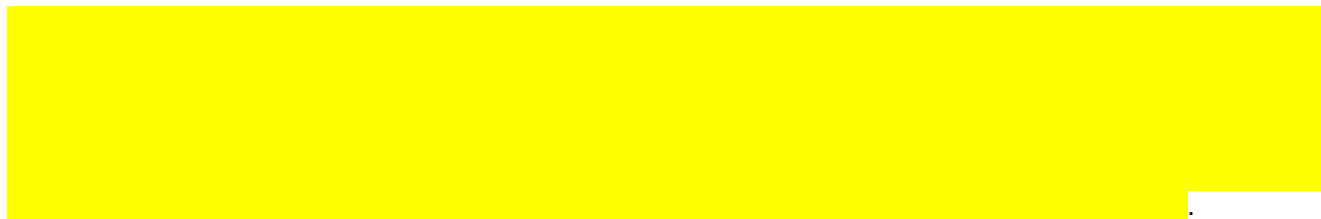
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- ostrzyknięcia toksyną botulinową typu A, - leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego)	<i>Ostatecznego wyboru komparatora dokonano w oparciu o wyniki konsultacji eksperckich w ramach, których określano również jakie terapie zastąpi VESOXX.</i> <i>Dzieci od 6 do 18 roku życia</i>	Wybór komparatorów uznano za zasadny. Dodatkowy komentarz znajduje się pod tabelą.

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

--	--	--



Do grupy doustnych leków antycholinergicznymi należą m.in.: oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna. Należy podkreślić, że poza oksybutyniną pozostałe substancje są zarejestrowane do stosowania u pacjentów dorosłych. Zatem ich wykorzystanie w terapii we wnioskowanej populacji stanowi zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label).

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 objęta refundacją we wskazaniu off-label neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 r.ż.

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych analitycy wskazali, że doksazosyna mogłaby stanowić komparator w ocenianym wskazaniu. W odpowiedzi wnioskodawca podkreśla, że doksazosyna jest stosowana w celu zmniejszenia zalegania moczu w pęcherzu po mikcji. Nie działa natomiast na zmniejszenie ciśnienia śródpecherzowego, które jest celem leczenia (obniżenie ciśnienia śródpecherzowego chroni górne piętro dróg moczowych), a więc nie stanowi komparatora w ocenianym wskazaniu. Również eksperci ankietowani przez Agencję wskazują, że lek ten jest stosowany rzadko – dr Gastoł wskazuje, że jedynie w *wybranych przypadkach, gdy dziecko nie daje się cewnikować, a tym lekiem uzyskuje się opróżnianie pęcherza*.

Analitycy przyjmują wyjaśnienia wnioskodawcy dotyczące wyłączenia doksazosyny z grupy potencjalnych komparatorów.

Komparator wskazany przez wnioskodawcę, ostrzyknięcia pęcherza moczowego toksyną botulinową typu A jest zarejestrowany i refundowany do użycia przez pacjentów dorosłych. U dzieci jest to postępowanie stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label).

Ponadto ankietowani przez Agencję eksperci wskazują alternatywną metodę chirurgiczną – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które w ocenie prof. Apoznańskiego jest stosowane u 10% pacjentów, a więc mogłoby stanowić dodatkowy komparator. Również niektóre wytyczne kliniczne (CUA/PUC 2023, NICE 2012/2023) wskazują ten rodzaj zabiegu jako możliwy do zastosowania u pacjentów z nadreaktywnością pęcherza.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego VESOX (chlorowoderek oxybutyniny podawany dopęcherzowo) z iniekcją toksyny botulinowej typu A oraz leczeniem chirurgicznym polegającym na powiększeniu pęcherza moczowego (augmentacja fragmentem jelitem, autoaugmentacja) w leczeniu dzieci 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.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dzieci 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*</i>	<i>Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia</i>	-
Interwencja	<i>Chlorowoderek oxybutyniny w stężeniu 0,1% podawany dopęcherzowo (dawkowanie ustalone indywidualnie, zgodnie z CHPL) w monoterapii</i>	<i>Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (w tym: elektromotoryczne wspomagane podanie OXYins)</i>	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) - podawana do mięśnia wypieracza – w dawce do 12 IU/kg masy ciała (max. dawka 360 U) • Leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja pęcherza fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja) 	<i>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia w tym: elektromotoryczne wspomagane podanie BTX-A oraz leczenie chirurgiczne w „asystie robota”</i>	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna**: <ul style="list-style-type: none"> ○ Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego; ○ Odsetek chorych u których ciśnienie wypieracza wynosiło poniżej 40 cm H₂O ○ Poprawa w zakresie nietrzymania moczu; ○ Odpływ pęcherzowo-moczowodowy; • Jakość życia; Bezpieczeństwo	<i>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</i>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT; • Prospektywne badania kliniczne 	<i>Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia</i>	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne 		
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej • Język: Angielski, Polski 	<i>Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia</i>	-

*zgodnie z zapisami proponowanego Programu Lekowego; ** co najmniej jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną OXYins z wybranymi komparatorami. W związku z tym dla uwzględnionych komparatorów tj. BTX-A – podawanej do mięśnia wypieracza oraz leczenia chirurgicznego polegającego na powiększeniu pojemności pęcherza przeprowadzono dwa oddzielne przeglądy systematyczne celem odnalezienia badań umożliwiających

przeprowadzenie porównania pośredniego. Szczegółowe kryteria włączenia przyjęte w AKL wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 1.3.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez Ovid, EMBASE, Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano także referencje podane w odnalezionych doniesieniach.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeszukano również strony internetowe EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), URPLiWM (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), MHRA (Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Jako datę ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w bazach medycznych podano 16.05.2023 r. Przy czym, dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukanie aktualizacyjne po dacie złożenia wniosku (7.05.2024 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.423.1.25.2024.4.KO ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 18.04.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną oksybutyniny podawanej dopęcherzowo z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji.

Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej Buyse 1995 przedstawiające efektywność kliniczną oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1% dzieciom z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (NDO), wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida)⁵. Ponadto, w związku z brakiem bezpośrednich badań porównawczych przeprowadzono dodatkowe przeglądy dla komparatorów, w których wyniku do analizy włączono:

- **BTX-A:**
 - 6 prospektywnych badań oceniających efektywność kliniczną BTX-A w leczeniu dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa, w tym 5 bez grupy kontrolnej tj. Schulte-Bauklah 2002, Riccobona 2004, Kajbafzadeh 2006, Tarcan 2014, Banakhar 2021 oraz 1 RCT Safari 2010 porównujące dwie metody podania BTX-A (dopęcherzową oraz mieszaną dopęcherzowo-cewkową);
 - 1 prospektywne, jednoramienne, badanie oceniające efektywność kliniczną BTX-A w leczeniu dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia kręgosłupa – Hui 2020,
 - 1 RCT oceniające efektywność kliniczną różnych dawek BTX-A w leczeniu dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia i rozszczepienia kręgosłupa - Austin 2021 oraz wyniki przedłużonej fazy tego badania zaprezentowane w publikacji Franco 2023.
- **Leczenie chirurgiczne:**
 - Nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność leczenia chirurgicznego w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida). Ze względu na brak innych badań, które spełniały kryteria włączenia zdecydowano się przedstawić wyniki prospektywnego badania Chartier-Kastler 2000 oceniającego skuteczność augmentacji pęcherza fragmentem jelita w populacji dorosłych pacjentów z neurogeną nadreaktywnością

⁵ Opisane w trzech publikacjach: Buyse 1995, Buyse 1998 oraz Humblet 2015, w której przedstawiono wyniki długoterminowe

wypieracza powstała w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego (populacja wnioskowana dotyczy pacjentów pediatrycznych).

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował dwa przeglądy systematyczne, w których przeprowadzono ocenę efektywności i bezpieczeństwa oxybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji dzieci (Guerra 2008) oraz dzieci i dorosłych (Shen 2022) z neurogennym pęcherzem, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oxybutyniny.

Ponadto, w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej chlorowodoru oxybutyniny podawanego dopęcherzowo w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono łącznie 27 publikacji prezentujących wyniki w populacji chorych z pęcherzem neurogennym/ podatnością pęcherza o zróżnicowanej etiologii (niepełniające kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną populację lub interwencję).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania Buyse 1995, włączonego do przeglądu wnioskodawcy do oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji, tj. chlorowodoru oxybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% (produkt Vesox) 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 antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Badanie Buyse 1995 stanowiło badanie typu pre/post bez grupy kontrolnej (wyniki opisano w publikacjach: Buyse 1995, Buyse 1998 oraz Humblet 2015). (...) *Spośród 15 chorych włączonych do badania, u 12 przyczyną neurogennej nadreaktywności wypieracza było rozszczepienie kręgosłupa (SB), podczas gdy u pozostałych trzech odpowiednio przepuklina oponowa z tłuszczakiem, zespół dysplazji kaudalnej oraz poprzeczne uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI). Pacjenci przyjmowali wcześniej doustne leki antycholinergiczne (oxybutyninę) oraz opróżniali pęcherz za pomocą czystego, przerywanego cewnikowania. Chorzy przyjmowali gotowy roztwór chlorowodoru oxybutyniny w stężeniu 0,1% dopęcherzowo przez cewnik (po uprzednim opróżnieniu pęcherza) w dawce 0,2 mg/kg (max dawka 5 mg) masy ciała dwa razy dziennie. Analiza pierwotna została przeprowadzona po 4 oraz 24 miesiącach leczenia. Dodatkowo w publikacji Humblet 2015 przedstawiono wyniki dla części kohorty włączonej do badania Buyse 1995 dla okresu obserwacji/leczenia wynoszącej 15 lat.*

Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz.15.4 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania Buyse 1995 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla ocenianej interwencji (źródło AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Buyse 1995 (Buyse 1995, Buyse 1998, Humblet 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące (max. 15 lat)</p> <p><u>Interwencja badana:</u> • OXYins w stężeniu 0,1% w gotowych ampulkach podawano w dawce 0,2 mg/kg/d 2 x dziennie (dawka max: 5 mg), podanie dopęcherzowe</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: 0-18 r.ż.; • Nieskuteczne leczenie doustną postacią OXY zdefiniowane jako brak wystarczającego hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza, zdefiniowany jako przetrwałe nietrzymanie moczu u dzieci w wieku powyżej 3 lat oraz przetrwała dysfunkcja pęcherza w wieku poniżej 3 lat (n=8) i/lub uciążliwe zdarzenia niepożądane towarzyszące leczeniu doustną OXY; • Zgoda na udział w badaniu klinicznym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak <p><u>Liczba pacjentów:</u> 15</p> <p><u>Charakterystyka wyjściowa pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek, lata: 6,1 (0,6-13,75); • Pierwotne pochodzenie NDO, n (%) <ul style="list-style-type: none"> - Rozszczepienie kręgosłupa: 12/15 (80) - Uszkodzenie rdzenia kręgowego: 1/15 (7) - Inne: 2/15 (13) • Wcześniejsze leczenie NDO, %: 84,6% <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 2/15</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w pojemności pęcherza <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • oczekiwana pojemność pęcherza ważona ze względu na wiek chorego • podatność pęcherza • poprawa w zakresie nietrzymania moczu • suchość socjalna; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrata z badania, poszczególne AE

Skróty: NDO - neurogenna nadreaktywność wypieracza

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy w ramach oceny BTX-A oraz leczenia chirurgicznego (Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Tarcan 2014, Banakhar 2021, Safari 2010, Hui 2020, Austin 2021/Franco 2023 oraz Chartier-Kastler 2000).

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy dla toksyny botulinowej typu A (BTX-A) oraz leczenia chirurgicznego (źródło AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze leczenie antycholinergiczne (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania	Sposób oceny	Okres obserwacji
Badania dla BTX-A									
Schulte-Baukloh 2002	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej	17 (8K/9M)	10,8 (bd)	MMC: 17	TAK: 100%	CIC: 94%	Toksyna botulinowa typu A (Botox) w dawce 12 IU/kg max 300 IU	Badanie urodynamiczne przeprowadzono w okresie 2-4 tygodni od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	2-4tygodnie /1 iniekcja
Riccabona 2004	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej	15 (5K/10M)	5,8 (2,3-7,7)	MMC: 15	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa typu A w dawce 10 IU/kg max 360 IU – 2 iniekcje w odstępie 12 miesięcy	Badanie wideourodynamiczne po 3, 9 oraz 12 miesiącach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	12 miesięcy po każdej iniekcji Od 12 do 30 miesięcy/ 2 iniekcje
Kajbafzadeh 2006	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej	26 (6K/20M)	6,9 (3,5-13)	MMC: 26	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa typu A (Botox) w dawce 10 IU/kg	Badanie urodynamiczne po 4 miesiącach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	4 m-ce/ 1 iniekcja
Safari 2010	Randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione	30 (17K/13M)	6,58 (bd)	MMC: 30	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Dysport) typu A w dawce 10 IU/kg	Badanie urodynamiczne po 3 oraz 6 miesiącach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	6 m-ce/ 1 iniekcja
Tarcan 2014	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej	31 (bd)	7,95 (5-13)	MMC: 30	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Botox) typu A w dawce 10 IU/kg (dawka maksymalna 300 U) – iniekcje powtórzone 2-3 krotnie u części chorych	Badanie urodynamiczne po 6 tygodniach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	Średnia: 29 tygodni (1-29 tygodni)
Austin 2021	Randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (II A)	113 (48K/65M)	11,3 (3,3)*	SF** (w tym MMC): 87,6% SCI: 11,5%	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Botox) typu A w dawce max 6 IU/kg (dawka 50 U, 100 U oraz 200 U)	Badanie urodynamiczne po 6 tygodniach od wstrzyknięcia, następnie zgodnie z standardami ICS i IChCS.	48 tygodni/1 iniekcja

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze leczenie antycholinergiczne (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania	Sposób oceny	Okres obserwacji
Hui 2020	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	33 (4K/29M)	15,58 (1,63)	SCI: 100%	TAK: 100%	CIC: 100%	BTX-A (Botox) w dawce 10 U/kg m.c. (dawka max 200 U) w mięsień wypieracza i trygon	Badanie wideourodynamiczne w 12 tygodniu po iniekcji BTX-A, dzienniczek mikcji	12 tygodni/1 iniekcja
Banakhar 2021***	Prospektywne badanie kohortowe	32 (bd)	22 (8-55)^ dla całej grupy	MMC: 100%	TAK: 100%	IC: 100%	BTX-A (Botox) podawano w dawce 200 IU (15 chorych) lub 300 IU (17 chorych)	Badanie urodynamiczne w 16 tygodniu po iniekcji BTX-A, posiew moczu/badanie ogólne moczu	6 miesięcy/1 iniekcja
Franco 2023	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	95 (44K/51M)	12 (IQR: 8-14)*	SF** (w tym MMC): 86% SCI: 14%	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Botox) typu A w dawce max 6 IU/kg (dawka 50 U, 100 U oraz 200 U) – skuteczność oceniano dla dawki 200 U	Badanie urodynamiczne po 6 tygodniach od wstrzyknięcia, następnie zgodnie z standardami ICS i IChCS.	82 tygodnie (mediana)/do 4 iniekcji
Badania dla leczenia chirurgicznego									
Chartier-Kastler 2000	Prospektywne badanie kliniczne	17 (11M/6K)	36,5 (bd)	SCI:100%	TAK (co najmniej dwa leki Ac)	CIC: 88%	Augmentacja pęcherza jelitem krętym	bd	6,3 (1,25-10,5) lat

*odchylenie standardowe (SD); ** dysrafie kręgosłupa; *** przedstawiono jedynie dla podgrupy dzieci; ^ mediana (zakres)

Skróty: MMC - Rozszczepienie kręgosłupa (ang. myelomeningocele); SCI - Uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. spinal cord injury); CIC - Czyste,okresowe cewnikowanie/samocewnikowanie (ang. clean intermittent catheterization)

Szczegółowa charakterystyka powyższych badań znajduje się w rozdz.15.4 analizy klinicznej wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu Buyse 1995.

Tabela 16. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniu Buyse 1995 (źródła: AKL wnioskodawcy, Humblet 2015, wytyczne PTUD)

Punkt końcowy	Definicja
Maksymalna cystometryczna pojemność pęcherza moczowego	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] Maksymalna pojemność pęcherza, przy której pacjent zaczyna oddawać mocz.
Podatność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H2O] Zależność między przyrostem objętości a przyrostem ciśnienia panującego w pęcherzu. Parametr ten jest miarą elastyczności pęcherza i podatności na rozciąganie.
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H2O] Maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza. Jest to ciśnienie panujące w pęcherzu pomniejszone o ciśnienie panujące w jamie brzusznej Ciśnienie wypieracza przy pojemności pęcherza cystometrycznego lub ciśnieniu końcowego wypełnienia (EFP) powyżej 40 cm H2O uważa się za ryzyko uropatii zaporowej i uszkodzenia mięszu nerek.
Poprawa w zakresie nietrzymania moczu	Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja epizodów nietrzymania moczu
Suchość socjalna	Liczba chorych, u których stwierdzono brak epizodów nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniami

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Jakość badań jednoramiennych oceniono w skali NICE.

Badanie Franco 2023 uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali NICE, tj. 8/8. Badania Buyse 1995, Banakhar 2021, Hui 2020 uzyskały 7/8 punktów. Na 6/8 pkt oceniono badania Kajbafzadeh 2006, Riccobona 2004, natomiast Schulte-Baukloh 2002, Tarcan 2014 i Chartier-Kastler 2000 na 5/8 pkt.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach

Tabela 17. Wyniki oceny jakości badań bez grupy kontrolnej według skali NICE przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Pytania	OXY ins	BTX-A							Leczenie chirurgiczne
	Buyse 1995	Banakhar 2021	Hui 2020	Kajbafzadeh 2006	Riccobona 2004	Schulte-Baukloh 2002	Tarcan 2014	Franco 2023	Chartier-Kastler 2000
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	1	0	1	0	0	1	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	0	0	0	1	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy jasno przedstawiono wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Pytania	OXY ins	BTX-A							Leczenie chirurgiczne
	Buyse 1995	Banakhar 2021	Hui 2020	Kajbafzadeh 2006	Riccobona 2004	Schulte-Baukloh 2002	Tarcan 2014	Franco 2023	Chartier-Kastler 2000
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Suma punktów	7/8 pkt	7/8 pkt	7/8 pkt	6/8 pkt	6/8 pkt	5/8 pkt	5/8 pkt	8/8 pkt	5/8 pkt

W ocenie analityków, biorąc pod uwagę, iż badanie Buyse 1995 zostało przeprowadzone w jednym ośrodku oraz brak jest pełnej i jasnej prezentacji wyników (brak analizy statystycznej niektórych wyników, brak przedstawienia pełnej charakterystyki uwzględnionej populacji) punktacja dla powyższego badania powinna wynosić 5/8 pkt.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy, ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych Safari 2010 oraz Austin 2021 wg Cochrane Collaboration oceniono odpowiednio na nieznanne i niskie.

Tabela 18. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach Safari 2010 i Austin 2021 wg Cochrane Collaboration na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka	
	Safari 2010	Austin 2021
Randomizacja	Niskie (+)	Niskie (+)
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie (+)	Niskie (+)
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Nieznanne (?)	Niskie (+)
Zaślepienie oceny wyników badania	Nieznanne (?)	Niskie (+)
Niepełne dane na temat wyników	Nieznanne (?)	Niskie (+)
Wybiórcze raportowanie	Nieznanne (?)	Niskie (+)
Inne źródła błędów	Niskie (+)	Niskie (+)

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądu systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych Guerra 2008 oraz Shen 2022 w skali AMSTAR 2 oceniano jako niską – odpowiednio na 5/16 pkt i 6/16 pkt.

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań randomizowanych i wtórnych są zgodne z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 12.1 AKL wnioskodawcy):

- *OXYins*

W badaniu Buyse 1995 leczeniu OXYins poddano dzieci w wieku od <1 do 14 lat, średnia wieku w badaniu wynosiła 6,1 lat; ponadto, do badania włączono pacjentów, u których neurogenna nadreaktywność wypieracza powstała również w wyniku innych niż określone w PL przyczyn neurologicznych;

- *BTX-A:*

Część chorych w badaniach dla BTX-A stanowili chorzy, u których przeprowadzono uprzednio powiększenie pęcherza;

W badaniach dla BTX-A włączono chorych z nietrzymaniem moczu, u których stwierdzono neurogenną nadreaktywność wypieracza, biorąc pod uwagę, iż nie wszyscy chorzy z NDO cierpią z powodu nietrzymania moczu, populacja w badaniach dla BTX-A stanowi subpopulację chorych względem populacji określonej do stosowania produktu leczniczego VESOXX;

W części badań (Safari 2020) wyniki w zakresie ocenianych punktów końcowych przedstawiono jedynie graficznie (np. stopień ciężkości VUR) odstąpiono od szczytywania danych z wykresu ze względu na duże ryzyko zafałszowania wyników.

- *Leczenie chirurgiczne:*

Populację włączoną do badań stanowili prawdopodobnie jedynie dorośli (średnia wieku 36,5 lat, brak informacji o mierze rozrzutu).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Proponowany program lekowy obejmuje pacjentów w wieku od 6 do 18 lat. Jednocześnie do badania Buyse 1995 kwalifikowano pacjentów w wieku od <1 do 14 lat (średnia wieku w badaniu wynosiła 6,1 lat), co w kontekście ocenianego wskazania stanowi jego ograniczenie i wpływa na obniżenie wiarygodności zewnętrznej.
- Niewielka liczebność badania Buyse 1995 - analizę skuteczności przeprowadzono dla 13 pacjentów.
- Brak pełnej analizy statystycznej wyników w zakresie analizowanych punktów końcowych.
- W badaniu Buyse 1995 nie oceniano jakości życia pacjentów poddanych terapii OXYins.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 12.2 AKL wnioskodawcy):

- *Brak badań bezpośrednio porównujących (w tym badań RCT) efektywność kliniczną chlorowodorku oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1% z wybranymi komparatorami;*
- *W badaniach dla komparatora analizowano jedynie te punkty końcowe, które stanowiły również przedmiot oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (komplementarne);*
- *Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości;*
- *Brak możliwości wnioskowania porównawczego ze względu na istotną heterogeniczność pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów głównie w zakresie populacji/ wyjściowej charakterystyki chorych wynikające z nieco odmiennych kryteriów włączenia do badania (np. w przypadku leczenia BTX-A warunkiem włączenia do badań była głównie ciężka inkontynencja) jak również rozbieżności w definicji i czasie oceny analizowanych punktów końcowych uniemożliwia wnioskowanie porównawcze.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analiza efektywności OXYins w ocenianym wskazaniu opiera się na jednym badaniu tj. Buyse 1995 stanowiącym badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Nie odnaleziono innych badań, w tym również badań RCT oceniających efektywność OXYins w ocenianej populacji w porównaniu z wybranymi komparatorami.
- Nie raportowano wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych odległymi powikłaniami, w tym również w zakresie uszkodzenia górnych partii układu moczowego (w tym np. w zakresie długoterminowego wpływu stosowania leczenia na uniknięcie konieczności dializ czy przeszczepów nerek). Przy czym należy zauważyć, iż przeprowadzenie badań, które pozwoliłoby wykazać taki efekt z odpowiednią mocą statystyczną, wymagałoby wydłużenia horyzontu obserwacji oraz włączenia większej populacji pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach w ramach oceny skuteczności chlorowodorku oksybutyniny w stężeniu 0,1% przedstawiono wyniki badania Buyse 1995, raportowane w 3 publikacjach: Buyse 1995, Buyse 1998, Humblet 2015.

Ponadto przedstawiono zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji, toksyny botulinowej typu A oraz leczenia chirurgicznego raportowanych w uwzględnionych badaniach.

Szczegółowe wyniki dotyczące toksyny botulinowej typu A oraz leczenia chirurgicznego przedstawiono odpowiednio w rozdz. 6 i 7 AKL wnioskodawcy.

Wyniki badań uwzględnionych przez wnioskodawcę w ramach dodatkowej oceny skuteczności, w której przedstawiono badania prezentujące efektywność kliniczną OXYins w różnych stężeniach oraz dawkach w populacji pacjentów z pęcherzem neurogenym o zróżnicowanej etiologii przedstawiono w rozdz. 10.1 (populacja dzieci) i 10.2 (populacja dorosłych) AKL wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla OXYins – Buyse 1995 (publikacje Buyse 1995, Buyse 1998, Humblet 2015)

Analizę wyników przeprowadzono dla 13 z 15 pacjentów włączonych do badania⁶. Oceny efektywności leczenia dokonano w 4. oraz 24. miesiącu trwania obserwacji.

Dodatkowo w publikacji Humblet 2015 przedstawiono wyniki oceny efektywności leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach badania Buyse 1995 i kontynuowali je przez okres średnio 15 lat (10 pacjentów).

We wnioskowanej populacji oceniano następujące punkty końcowe: pojemność pęcherza moczowego; podatność (compliance) pęcherza moczowego; jakkolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu; odpływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR) oraz uzyskanie suchości socjalnej.

Wyniki w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego

W badaniu Buyse 1995, po 4 mies. i 24 mies. od rozpoczęcia leczenia OXYins raportowano IS zwiększenie średniej pojemności cystometrycznej pęcherza (odpowiednio o 41% i 88%) oraz IS spadek ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania pęcherza mierzonych podczas badania urodynamicznego (-56% i -46%). Ponadto, po 4 miesiącach terapii obserwowano IS zmianę (wzrost) średniej podatności pęcherza z 2,5 ml/cm H₂O na początku badania do 11,495 ml/cm H₂O (brak wyników dla 24 mies. okresu obserwacji).

Poprawę w zakresie cystometrycznej pojemności pęcherza odnotowano również w ramach 15-letniej obserwacji. Przed rozpoczęciem leczenia wielkość pojemności pęcherza mieściła się w wartościach dla 5 percentyla zdrowych dzieci. Na koniec obserwacji u 7/10 dzieci wartości te mieściły się w 50% percentylu, dla pozostałych dwójki wartości te oscylowały w okolicy 25 percentyla, podczas gdy u jednego chorego wartość ta była nadal niska i mieściła się w okolicach 5 percentyla (chora, wymagała cewnikowania w odstępach godzinnych wynoszących 3 h, celem utrzymania suchości socjalnej).

W odniesieniu do oceny średniego ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania pęcherza, po 15 latach terapii obserwowano jego zmniejszenie z wartości wyjściowej wynoszącej 52,5 cm H₂O do wartości wynoszącej 24,5 cm H₂O na koniec obserwacji. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełniania zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O, która uznawana jest za wartość bezpieczną wyniósł 90% (9/10 pacjentów).

Tabela 19. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: OXYins (Buyse 1995) – źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	N	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Średnia % zmiana	Wartość p
Wyniki po 4 miesiącach leczenia [Buyse 1995]					
Maksymalna pojemność pęcherza [ml]	13	114,2 (15,2)	161,1 (26,6)	+41%*	p=0,0091
Podatność pęcherza [ml/cm H ₂ O]	12	2,523 (bd)	11,495 (bd)	+355%*	p=0,0114
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H ₂ O]**	13	57 (7,1)	25,6 (4,4)	-56%*	p<0,01
Wyniki po 24 miesiącach leczenia [Buyse 1998]					
Maksymalna pojemność pęcherza [ml]	13	114,2 (15,2)	214 (21,7)	+88%*	p<0,01
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H ₂ O]**	13	57 (7,1)	30,8 (4,4)	-46%*	p<0,01
Wyniki po 15 latach od momentu zaprzestania leczenia OXY doustną [Humblet 2015]					
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H ₂ O]	10	52,5 (24)	24,5 (14,4)	-53%*	bd

⁶ dwóch wycofano z udziału w badaniu (jeden ze względu na brak zgody dla zwiększenia dziennej liczby cewnikowań, pomimo widocznej poprawy; drugi pacjent ze względu na trudności w podawaniu leku).

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** dane z publikacji Buyse 1998

Ponadto, po 15 latach terapii prawidłową wartość *compliance* pęcherza (Wahl zakres: 0,6 -1,7) odnotowano u 20% (95%CI: 3; 56) chorych. Zgodnie z informacją podaną w publikacji Humblet 2015, uzyskane zwiększenie *compliance* pęcherza względem wartości początkowych było istotne statystycznie⁷.

Nietrzymanie moczu

Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie nietrzymania moczu zarówno po 4, jak i 24 mies. obserwacji wyniósł 77% (10/13 pacjentów).

Wśród 8 chorych, których włączono do badania ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie doustną oksybutyniną, wszyscy doświadczyli wyraźnej poprawy lub uzyskali tzw. suchość socjalną. Kolejno trzech chorych, którzy uzyskali suchość socjalną podczas terapii OXY podawanej doustnie utrzymała ten efekt po leczeniu OXY podawanej dopęcherzowo. Leczenie dopęcherzową oksybutyniną było również skuteczne u dwóch pacjentów, uprzednio nieleczonych doustną oksybutyniną. Efektywność w tym zakresie utrzymała się przez cały okres trwania terapii.

Tabela 20. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu: OXYins, Buyse 1995 (źródło AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	N	Wynik
Wyniki po 4 miesiącach leczenia [Buyse 1995]		
Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie nietrzymania moczu	13*	10/13 (77%) [^]
Wyniki po 24 miesiącach leczenia [Buyse 1998]		
Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie nietrzymania moczu	13*	10/13 (77%) [^]

*do badania włączono 15 pacjentów, przy czym analizą objęto 13

[^]celem oszacowania wielkości efektu w AKL wnioskodawcy wzięto pod uwagę dane dla 8 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, u których odnotowano poprawę w zakresie nietrzymania moczu oraz 2 pacjentów, uprzednio nieleczonych OXY, u których również obserwowano poprawę w zakresie inkontynencji

Dodatkowe wyniki długoterminowe – Humblet 2015

W publikacji Humblet 2015 oceniano również występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR). Przed rozpoczęciem leczenia OXYins u 5 pacjentów stwierdzono występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego. U trzech chorych stwierdzono VUR w 2. stopniu ciężkości (2 pacjentów obustronnie, 1 chory strona prawa). U pozostałych dwóch chorych stwierdzono występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego w 4. oraz 5. stopniu ciężkości (obustronnie). Po zastosowanym leczeniu obecność VUR o najniższym stopniu ciężkości stwierdzono u 3 chorych.

Ponadto w publikacji Humblet 2015 raportowano dane dotyczące wystąpienia odmiedniczkowego zapalenia nerek. Odmiedniczkowe zapalenie nerek występowało częściej podczas terapii doustną oksybutyniną (10 epizodów), niż po zmianie leczenia na OXYins, gdzie odnotowano jedynie 3 przypadki tego zdarzenia.

OXYins 0,1% vs BTX-A – jakościowe zestawienie wyników

Ze względu na istnienie dużej heterogeniczności klinicznej w AKL wnioskodawcy odstąpiono od wnioskowania porównawczego między OXYins 0,1% vs BTX-A. W celach poglądowych przedstawiono zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz toksyny botulinowej raportowanych w badaniach włączonych do AKL.

Dane z włączonych badań wskazują, że stosowanie OXYins 0,1% oraz BTX-A wiąże się z istotną poprawą w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza, wzrostu podatności pęcherza jak również redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza w fazie wypełniania.

W badaniu Buyse 1995 wykazano, iż leczenie OXYins przez okres 4 miesiące prowadzi do: zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego o 48%, poprawy podatności pęcherza o 355% oraz redukcji ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania -56%. Zwiększenie skuteczności w zakresie nietrzymania moczu odnotowano w przypadku OXYins 0,1% u 77% pacjentów włączonych do badania Buyse 1995.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla toksyny botulinowej typu A w populacji dzieci wskazuje, iż pojedyncza iniekcja BTX-A związana jest z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia

⁷ nie przedstawiono szczegółowych wyników w postaci parametrów statystycznych

maksymalnej pojemności pęcherza moczowego wynoszącej od +13% do 163% w zależności od czasu obserwacji, poprawy podatności pęcherza wynoszącej od +10% do +324% w zależności od czasu obserwacji i redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza wynoszącej od -22,1% do -53%, w zależności od okresu obserwacji.

Odsetek chorych stosujących BTX-A, u których odnotowano wystąpienie suchości śluzowej wynosił od 3,3% do 97%, w zależności od badania. Odnotowano również redukcję dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu oraz istotne zwiększenie objętości moczu podczas porannego cewnikowania.

Tabela 21. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej OXYins 0,1% vs BTX-A (źródło: AKL wnioskodawcy)

Cecha/Parametr	OXYins 0,1%	BTX-A								
	Buyse 1995	Schulte-Bauklah 2002	Riccobona 2004	Kajbafzadeh 2006	Safari 2010	Tarcan 2014	Austin 2021	Hui 2020	Banakhar 2021	Franco 2023
Wielkość próby, N	13 [@]	17	15	26	30	31	113	33	32	95
Wybrane parametry badania urodynamicznego										
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia % zmiana	+41%* +88%**	+56%	I iniekcja: +118%** II iniekcja: +91%**	+163%	+34-40%	+51,5%^	+31,5%^^^ +21,7%^^^ +36,7%^^^	+50%	+94%	I iniekcja: 31 (18; 106) ^{&} II iniekcja: 51 (3; 83) ^{&} III iniekcja: 107 (41; 170) ^{&}
Podatność pęcherza, średnia % zmiana	+355%*	+121,6%	I iniekcja: +180%** II iniekcja: +134%	-	-	+324%	-	-	-	-
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania, średnia % zmiana	-56%* -46%** -53%***	-	-	-	-	-	-48%^^^ -35,6%^^^ -22,1%^^^	-	-	-
Poprawa w zakresie nietrzymania moczu										
Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu	77%* 77%**	-	100%	88%	-	97%#	-	3,3%#	-	-
Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR), przed/po leczeniu, liczba chorych	5/3***	-	3/0	15/11	-	14/9##	-	0/0	-	-

[@]Do badania ogółem włączono 15 pacjentów, przy czym analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji 13 pacjentów; *wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 4 miesiące; ** wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 24 miesiące; *** wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 15 lat dla 10 pacjentów; ^ wyniki dla 3 miesięcy, ^^ odpowiednio po 3 oraz 6 mies. obserwacji; ^^ odpowiednio dla dawki 200U, 100U oraz 50U; # przedstawiono dane dla suchości socjalnej; ## liczba moczowodów, & mediana (IQR). && po 1,2 oraz 3 cyklu leczenia

OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne (augmentacja pęcherza) – jakościowe zestawienie wyników

Ze względu na istnienie dużej heterogeniczności klinicznej w AKL wnioskodawcy odstąpiono od wnioskowania porównawczego między OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne. W celach poglądowych przedstawiono zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz leczenia chirurgicznego raportowanych w badaniach włączonych do AKL.

Wyniki włączonych badań wskazują, że stosowanie OXYins 0,1% oraz leczenia chirurgicznego wiąże się z istotną poprawą w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza, wzrostu podatności pęcherza jak również redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza w fazie wypełniania. Obie terapie wykazują skuteczność w uzyskiwaniu poprawy w zakresie nietrzymania moczu.

Wyniki analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę w zakresie powyższych punktów końcowych z wykorzystaniem badania Chartier-Kastler 2000 (populacja dorosłych pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego) wskazują, że augmentacja pęcherza związana jest z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego (+191%) oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza na koniec fazy wypełniania (-72%). Poprawy w zakresie nietrzymania moczu u odnotowano u 88,2% chorych.

Tabela 22. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej: OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne (źródło: AKL wnioskodawcy)

Wyniki	OXYins 0,1%	Leczenie chirurgiczne
	Buyse 1995	Chartier-Kastler 2000
Wielkość próby, N	15/13	17
Wybrane parametry badania urodynamicznego		
Maksymalna pojemność pęcherza [ml], średnia % zmiana	+88%^, p<0,01	+191%, p<0,05
Maksymalne ciśnienie wypieracza [cm H ₂ O], średnia % zmiana	-	-
Compliance pęcherza [ml/ cm H ₂ O], średnia % zmiana	+344%^	-
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania, [cm H ₂ O], średnia % zmiana	- 46%^, p<0,01	-72%, p<0,05
Nietrzymanie moczu		
Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu, %	77%^	88,2%

*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;^ wartość dla 4 mies.; ^^ wartość dla 24 mies. leczenia;

Opracowania wtórne

Do AKL wnioskodawcy włączono dwa przeglądy dotyczące oceny efektywności klinicznej OXYins w populacji dzieci (Guerra 2008) oraz dzieci i dorosłych (Shen 2022) z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny. W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe wyniki powyższych przeglądów. Szczegółowe wyniki przeglądów Guerra 2008 i Shen 2022 przedstawiono w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Podsumowanie metodyki oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych źródło: AKL wnioskodawcy (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Guerra 2008	<p>Cel: ocena efektywności i bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji dzieci z neurogennym pęcherzem, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny</p> <p>Populacja: dzieci poniżej 18 r.ż. z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii</p> <p>Interwencja: oksybutynina podana dopęcherzowo (różne dawkowanie i stężenia)</p> <p>Komparatory: brak/jakikolwiek</p>	<p>Włączone badania: 8 badań (2 prospektywne, 6 retrospektywnych) obejmujących łącznie 297 pacjentów</p> <p>Wyniki: Podatność pęcherza oceniano tylko w trzech badaniach, średnia zmiana po zastosowaniu chlorowodoru oksybutyniny wynosiła +7,4 oraz +7,5 ml.</p> <p>Uzyskana w wyniku agregacji wyników poszczególnych badań włączonych do przeglądu redukcja maksymalnego ciśnienia wypieracza wynosiła -16,4 cmH₂O (95% CI :-22,8; -10,0).</p> <p>Wielkość poprawy w zakresie nietrzymania moczu wynosiła w zależności od badania od 36% do 83%.</p> <p>W badaniu Buyse 1998 nie zaobserwowano zakażeń dróg moczowych związanych z terapią. W badaniu Ferrara 2001 zaobserwowano 69% poprawę (70% w doustnym i 68% w dopęcherzowym podaniu), a</p>

Badanie	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Metodyka: randomizowane lub nierandomizowane badania kontrolne, badania quasi eksperymentalne, serie przypadków bez grupy kontrolne	w badaniu Guerra 2006 – 36% poprawę, która nie była jednak istotna statystycznie ($p = 0,58$).
Shen 2022	<p>Cel: ocena efektywności i bezpieczeństwa oxybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji chorych (dzieci i dorośli) z neurogennym pęcherzem, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oxybutyniny</p> <p>Populacja: dzieci i dorośli nieodpowiadający na doustne podanie oxybutyniny</p> <p>Interwencja: oxybutynina podana dopęcherzowo (różne dawkowanie i stężenia)</p> <p>Komparatory: brak/jakiegokolwiek</p> <p>Metodyka: randomizowane lub nierandomizowane badania kontrolne, badania quasi eksperymentalne, serie przypadków bez grupy kontrolnej</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: maksymalna pojemność pęcherza moczowego (MBC), ciśnienie wypieracza w momencie MBC, podatność pęcherza, nadczynność wypieracza neurogennego, drugorzędowe: epizody nietrzymania moczu, działania</p>	<p>Wyniki: Uzyskany w wyniku agregacji wyników poszczególnych badań włączonych do przeglądu wzrost maksymalnej pojemności pęcherza w populacji dzieci wynosił 77,8 ml (95% CI: 56,9; 98,7) podczas gdy u dorosłych 110,8 ml (95% CI: 58,95; 162,7).</p> <p>Ciśnienie wypieracza przy MBC wykazało poprawę odpowiednio o -18,8 cm H₂O (95% CI: -26,2; -11,3) u dzieci, -23,2 cm H₂O (95% CI: -32,6; -13,8) u dorosłych.</p> <p>Podatność pęcherza wzrosła o 5,8 ml/cm H₂O (95% CI 3,4; 8,1) wśród dzieci.</p> <p>Średni odsetek chorych, u których uzyskano kontynencję/ poprawę zakresie kontynencji wynosił 76,9% oraz 74,6% odpowiednio dla dzieci i dorosłych.</p> <p>Spośród wszystkich pacjentów AE wystąpiły u 53 (13,5%) chorych. Łącznie 80 (20,4%) chorych przerwało leczeniem ogółem, 26 (6,6%) przerwało leczenie z powodu AE, kolejne 35 (8,9%) zrezygnowało z leczenia z powodu niedogodności związanych z podaniem leku.</p>

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej, na podstawie badania Buyse 1995 przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa OXYins.

Ponadto przedstawiono podsumowanie wyników bezpieczeństwa z badań dotyczących toksyny botulinowej A i leczenia chirurgicznego.

OXYins – Buyse 1995 (publikacje Buyse 1995, Buyse 1998, Humblet 2015)

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu Buyse 1995 oceniano następujące punkty końcowe: przerwanie udziału w badaniu/wycofanie z dalszego udziału w badaniu (z powodu nieprzestrzegania protokołu); AE ogółem; oraz poszczególne AE z wyróżnieniem AE charakterystycznych dla leków antymuskarynowych.

Maksymalny okres leczenia w badaniu wynosił 15 lat. Wskaźnik compliance wynosił 100% oraz 87%, odpowiednio po 4 oraz 24 miesiącach terapii.

W okresie leczenia wynoszącym 4 miesiące spośród 15 pacjentów włączonych do badania, dwóch wycofano z dalszego udziału w badaniu (1. ze względu na brak zgody dla zwiększenia dziennej liczby cewnikowań, pomimo widocznej poprawy; 2. ze względu na trudności w podawaniu leku).

U 3 z 8 dzieci, u których zaprzestano wcześniejsze leczenie doustną oxybutyniną z powodu działań niepożądanych, nie odnotowano wystąpienia jakiegokolwiek AE, podczas gdy czterech chorych doświadczyło niewielkich/łagodnych AE (zaczerwienienia twarzy, suchości w jamie ustnej). U 1. pacjenta raportowano wystąpienie tachykardii, która nie wystąpiła ponownie po wznowieniu podawania leku. Nie odnotowano przypadków wystąpienia AE zarówno u pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane przy doustnym podaniu oraz u tych, którzy nie otrzymywali wcześniej oxybutyniny. W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące stwierdzono wystąpienie 1 przypadku uczucia mrowienia podczas dopęcherzowego podania leku.

W odniesieniu do wyników długoterminowych w publikacji Humblet 2015, po 15 latach leczenia OXYins (dane dla 10 chorych) wskazano, że leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano wystąpienia AE charakterystycznych dla chlorowodoru oxybutyniny zarówno o charakterze miejscowym, jak również ogólnoustrojowym (dane nieprzedstawione w tabeli).

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa OXYins przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Bezpieczeństwo: OXYins, Buyse 1995 (źródło AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	N	n
Wyniki po 4 miesiącach leczenia [Buyse 1995]		
Przerwanie udziału w badaniu/wycofanie z badania	15	2
AE ogółem	8	Niewielkie, łagodne AE: 5 pacjentów uprzednio doświadczających AE w wyniku zastosowania doustnej OXY
	4	Jakiegokolwiek AE: 0 (w podgrupie chorych uprzednio nieleczonych)
Wyniki po 24 miesiącach leczenia [Buyse 1998]		
Miejscowe AE	13	1

BTX-A

W badaniach Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021 oraz Franco 2023 oceniano bezpieczeństwo podania toksyny botulinowej typu A.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Bezpieczeństwo: BTX-A (Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023)

Badanie	Okres obserwacji	AE n (%) / n/N(%)
Schulte-Baukloh 2002	2-4 tygodnie	W badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia AE: 0 (0%)
Riccabona 2004	12 miesięcy	Bezobjawowe UTI: 1/15 (6,7%)
Kajbafzadeh 2006	4 miesiące	W próbie klinicznej nie odnotowano przypadków wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - 0 (0%), w tym UTI.
Safari 2010	3/6 miesięcy	Zaparcia: wyjściowo: 26 pacjentów, w wyniku zastosowanego leczenia nastąpiła redukcja epizodów zaparć odpowiednio u 8 oraz 13 chorych po 3 oraz 6 miesiącu od podania BTX-A.
Tarcan 2014	6 tygodni	Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: UTI: 9/31 (29%)
Austin 2021*	48 tygodni	TEAE ogółem: 27 (71,1%), 33 (73,35) oraz 23 (76,7%) SAE: 4 (10,5%), 3 (6,7%) oraz 2 (6,7%) Wycofanie z powodu AE: 1 (2,6%), 0 (0%) oraz 0 (0%) Zgony: 0 (0%), 0 (0%) oraz 0 (0%) Odmiedniczkowe zapalenie nerek: 0 (0%), 0 (0%), oraz 0 (0%) UTI**: 7 (18,4%), 13 (28,95) oraz 2 (6,7%) Bakteriomocz*: 5 (13,2%), 5 (11,1%) oraz 6 (20%) Ból głowy**: 1 (2,6%), 4 (8,9%) oraz 1 (3,3%) Zapalenie żołądka i jelit**: 2 (5,3%), 3 (6,7%) oraz 0 (0%) Leukocyturia**: 1 (2,6%), 2 (4,4%) oraz 2 (6,7%) Zapalenie gardła**: 2 (5,3%), 2 (4,4%) oraz 0 (0%) Zapalenie nosogardzieli*: 0 (0%), 1 (2,2%) oraz 3 (10%) Biegunka**: 0 (0%), 3 (6,7%) oraz 1 (3,3%) Ból brzucha**: 2 (5,3%), 1 (2,2%) oraz 1 (3,3%)
Hui 2020	12 tygodni	Łagodny, przemijający krwimocz: 3 (9,1%)

Badanie	Okres obserwacji	AE n (%) / n/N(%)
Banakhar 2021	6 miesięcy	Poprawa w zakresie nawracających objawowych UTI: 25/32 (78%) Średnia (SD) liczba nawracających objawowych UTI (wartość wyjściowa/po leczeniu BTX-A): 2,87 (0,65) vs 0,93 (1,16).
Franco 2023	Do 4 iniekcji Mediana 82 tygodnie	Zgony: 0 (0%) Przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 1 (1,1%) AEs ogółem: 95 (100%) TEAEs: 90 (95%) TEAEs związane z podaniem leku: 30 (32%) Związane z samym podaniem leku TEAEs: 6 (6,3%) TEAEs związane z leczeniem: 30 (32%) STEAES: 16 (17%) Związane z leczeniem STEAES: 3 (3,2%)

* wartości przedstawiono odpowiednio dla dawki 50U, 100U, 200U; ** AE dotyczące co najmniej 3% chorych, w którejkolwiek z grupy, występujące w okresie pierwszych 12 tygodni po podaniu BTX-A
Skróty: UTI - objawowe infekcje dróg moczowych

Leczenie chirurgiczne (augmentacja jelita)

W ramach wczesnych powikłań raportowano przypadki inercji jelita cienkiego (11,8% chorych), zakażeń układu moczowego (29% chorych). Powikłania odległe obejmowały jeden przypadek ostrego, nawracającego odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Nie odnotowano przypadków powikłań podczas oraz bezpośrednio po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Powikłania pooperacyjne: leczenie chirurgiczne - Chartier-Kastler 2000 (źródło: AKL Wnioskodawcy)

Badanie	n/N (%)
Chartier-Kastler 2000*	Zgon: 0/17 (0%) Niedrożność jelit: 0/17 (0%) Przedłużona inercja (>7 dni) jelita cienkiego i grubego: 2/17 (11,8%) Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek: 1/17 (5,9%) (o charakterze nawrotowym 1/rok) Zakażenie dróg moczowych (bakteryjne): 5/17 (29%) Spontaniczne rozerwanie pęcherza: 0/17 (0%) Kamica: 0/17 (0%) Biegunka: 0/17 (0%) Zaburzenia pracy jelit: 0/17 (0%)

*Nie odnotowano przypadków powikłań podczas oraz bezpośrednio po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej, w AKL wnioskodawcy przedstawiono badania prezentujące efektywność kliniczną OXYins w różnych stężeniach oraz dawkach w populacji pacjentów z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii. Szczegółowe wyniki zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 10.1 populacja dzieci; 10.2 populacja dorosłych. W komentarzu do niniejszej AKL przedstawiono krótkie podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach dotyczących populacji dziecięcej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit (np. ciężka postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i toksyczne rozdęcie okrężnicy)
- Miastenia gravis
- Jaskra z wąskim kątem przesączania i pacjenci z grupy ryzyka tej choroby
- Pacjenci z niedrożnością dróg moczowych, u których może wystąpić zatrzymanie moczu
- Częste oddawanie moczu w nocy spowodowane chorobą serca lub nerek
- Równocześnie stosowana tlenoterapia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – dzieci i młodzież

U dzieci produkt leczniczy VESOXX należy stosować ostrożnie, ponieważ dzieci mogą być bardziej wrażliwe na jego działanie, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i psychiatrycznych działań niepożądanych.

U dzieci długotrwale leczonych oksybutyniną dopęcherzowo obserwowano zwiększoną częstość występowania bezobjawowego bakteriomoczu i zakażeń dolnych dróg moczowych. W przypadku wystąpienia zakażeń dróg moczowych podczas leczenia oksybutyniną należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w przypadku chlorowodoru oksybutyniny, takie jak suchość w jamie ustnej, senność i zaparcia, odzwierciedlają głównie typowe właściwości antycholinergiczne substancji czynnej.

Tabela poniżej zawiera działania niepożądane z badań klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru oksybutyniny do pęcherza moczowego. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości przy zastosowaniu następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 27. Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych chlorowodoru oksybutyniny podawanej dopęcherzowo

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, bezobjawowa obecność bakterii w moczu	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Hiperprolaktynemia, zwiększenie stężenia prolaktyny	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Apatyczność, halucynacje, zaburzenia poznawcze, nadpobudliwość, bezsenność, agorafobia, dezorientacja	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia uwagi, zawroty głowy, ból głowy, senność, zmęczenie, zaburzenia smaku, obniżony poziom świadomości, utrata przytomności, zespół przeciwcholinergiczny, drgawki	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Nieznana
Zaburzenia oka	Zespół suchego oka, nieprawidłowe odczucia w oku, zaburzenia akomodacji oka	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia nadkomorowa	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nagle zaczerwienienie twarzy	Nieznana
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, nudności, niestrawność, biegunka	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmniejszone pocenie się, wysypka, nocne poty	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Parcie na mocz, obecność w moczu białka, obecność w moczu krwi, zaburzenia mikcji	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie chłodu	Nieznana

U jednego pacjenta wystąpiło zmniejszenie nasycenia tlenem podczas tlenoterapii prowadzonej w domu.

Dzieci i młodzież

Dzieci mogą być bardziej wrażliwe na działanie tego produktu leczniczego, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i psychiatrycznych działań niepożądanych.

Działania niepożądane, o których wiadomo, że są związane z leczeniem antycholinergicznym, ale nie były obserwowane w przypadku podania oksybutyniny do pęcherza moczowego podczas badań klinicznych to: wymioty, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, dysfagia, refluks żołądkowo-przełykowy, rzekoma niedrożność jelit u pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci z zaparciami i leczeni innymi lekami zmniejszającymi perystaltykę jelit), stan splątania, pobudzenie, lęk, koszmary senne, paranoja, objawy depresji, uzależnienie od oksybutyniny (u pacjentów z nadużywaniem leków lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie), arytmia, udar cieplny, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadciśnienie oczne, suchość skóry, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Vesoxx, Veselox (nazwa handlowa preparatu dostępnego w Holandii) ani substancji czynnej chlorowodorek oksybutyniny.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa oksybutyniny, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS), jednak nie ma informacji dotyczącej sposobu podania oksybutyniny⁸.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Vesoxx (chlorowodorek oksybutyniny podawany dopęcherzowo) z iniekcją toksyny botulinowej typu A oraz leczeniem chirurgicznym polegającym na powiększeniu pęcherza moczowego (augmentacja fragmentem jelitem, autoaugmentacja) w leczeniu dzieci 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.

Populacja docelowa ograniczona jest dodatkowo zapisami określonymi w proponowanym programie lekowym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji.

Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej Buyse 1995 (publikacje Buyse 1995, Buyse 1998 oraz Humblet 2015) przedstawiające efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny w stężeniu 0,1% podawanego dopęcherzowo (OXYins 0,1%) przez cewnik w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida).

Do badania Buyse 1995 włączono 15 pacjentów z rozpoznaniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (w połączeniu z dyssynergią zwieraczowo-wypieraczową u 11 chorych) o podłożu neurogennym. Średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła 6,1 lat (zakres: 0,6-13,75). Spośród 15 chorych włączonych do badania, u 12 przyczyną neurogennej nadreaktywności wypieracza było rozszczepienie kręgosłupa (SB), podczas gdy u pozostałych trzech odpowiednio przepuklina oponowa z tłuszczakiem, zespół dysplazji kaudalnej oraz poprzeczne uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI). Pacjenci przyjmowali wcześniej doustne leki antycholinergiczne (oksybutyninę) oraz opróżniali pęcherz za pomocą czystego, przerywanego cewnikowania.

Okres leczenia w badaniu Buyse 1995 wynosił 24 miesiące (analiza pierwotna). Wyniki długoterminowe, tj. po 15 latach leczenia przedstawiono w publikacji Humblet 2015.

Po 4 mies. i 24 mies. od rozpoczęcia leczenia OXYins raportowano IS zwiększenie średniej pojemności pęcherza oraz IS spadek ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania pęcherza mierzone podczas badania urodynamicznego. Średnia pojemność cystometryczna pęcherza moczowego wzrosła ze 114,2 ml na początku badania odpowiednio do 161,1 ml (+48%, p = 0,0091) po 4 miesiącach i 214 ml (p<0,01) po 24 mies. leczenia

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>

dopęcherzowego. Ponadto po 4 miesiącach terapii obserwowano IS zmianę (wzrost) średniej podatności pęcherza z 2,5 ml/cm H₂O na początku badania do 11,495 ml/cm H₂O (+355%, p = 0,0114) (brak wyników dla 24 mies. okresu obserwacji).

Istotną statystycznie poprawę odnotowano także w redukcji ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania zarówno w 4. mies. i 24. mies. obserwacji.

Poprawę w zakresie nietrzymania moczu uzyskano u wszystkich chorych, w tym osiągnięcie suchości socjalnej wśród 77% chorych, uprzednio nieskutecznie leczonych doustną OXY oraz pacjentów uprzednio nieleczonych.

W ramach wyników długoterminowych opisanych w publikacji Humblet 2015 raportowano m.in. zwiększenie pojemności pęcherza i redukcję ciśnienia napęczenia pęcherza. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełniania zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O, która uznawana jest za wartość bezpieczną wyniósł 90% (9/10 pacjentów).

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu Buyse 1995 w okresie leczenia wynoszącym 4 miesiące, u 3 z 8 dzieci, u których zaprzestano wcześniejszego leczenia doustną oksybutyniną z powodu działań niepożądanych, nie odnotowano wystąpienia jakiegokolwiek AE, podczas gdy czterech chorych doświadczyło niewielkich/łagodnych AE (zaczerwienienia twarzy, suchości w jamie ustnej). U 1. pacjenta raportowano wystąpienie tachykardii, która nie wystąpiła ponownie po wznowieniu podawania leku. Nie odnotowano przypadków wystąpienia AE zarówno u pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane przy doustnym podaniu oraz u tych, którzy nie otrzymywali wcześniej oksybutyniny. W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące stwierdzono wystąpienie 1 przypadku uczucia mrowienia podczas dopęcherzowego podania leku.

W odniesieniu do wyników długoterminowych w publikacji Humblet 2015, po 15 latach leczenia OXYins (dane dla 10 chorych) wskazano, że leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano wystąpienia AE charakterystycznych dla chlorowodoru oksybutyniny zarówno o charakterze miejscowym, jak również ogólnoustrojowym.

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównawczych przeprowadzono dodatkowe przeglądy dla komparatorów. W wyniku przeglądu dla BTX-A do analizy włączono 9 prospektywnych badań klinicznych tj. Schulte-Bauklah 2002, Riccobona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023 oceniających efektywność kliniczną w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). W przypadku drugiego komparatora tj. leczenia chirurgicznego nie zidentyfikowano prospektywnych badań w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). W związku z tym, przedstawiono wyniki prospektywnego badania *Chartier-Kastler 2000*, w którym oceniano skuteczność leczenia chirurgicznego w populacji dorosłych pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego.

Ze względu na istotną heterogenicznością pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów głównie w zakresie populacji/ wyjściowej charakterystyki chorych wynikające z nieco odmiennych kryteriów włączenia do badania (np. w przypadku leczenia BTX-A warunkiem włączenia do badań była głównie ciężka inkontynencja) jak również rozbieżności w definicji i czasie oceny analizowanych punktów końcowych uniemożliwiające wnioskowanie porównawcze w AKL poglądowo przedstawiono jakościowe zestawienie wyników badań uwzględnionych dla OXYins 0,1% i BTX-A.

OXYins 0,1% vs BTX-A; OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne (augmentacja pęcherza)

Dane raportowane we włączonych badaniach dla OXYins 0,1% vs BTX-A wskazują na istotną poprawę w zwiększeniu maksymalnej pojemności pęcherza, wzrostu podatności pęcherza jak również redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza w fazie wypełniania.

W badaniu Buyse 1995 wykazano, iż leczenie OXYins przez okres 4 miesiące prowadzi do: zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego o 48%, poprawy podatności pęcherza o 355% oraz redukcji ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania -56%. Zwiększenie skuteczności w zakresie nietrzymania moczu odnotowano w zarówno w przypadku OXYins 0,1% u 77% pacjentów włączonych do badania Buyse 1995.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla toksyny botulinowej typu A w populacji dzieci wskazuje, iż pojedyncza iniekcja BTX-A związana jest z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego wynoszącej od +13% do 163% w zależności od czasu obserwacji, poprawy podatności pęcherza wynoszącej od +10% do +324% w zależności od czasu obserwacji i redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza wynoszącej od -22,1% do -53%, w zależności od okresu obserwacji.

Odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie suchości socjalnej wynosił od 3,3% do 97%, w zależności od badania. Odnotowano również redukcję dziennej liczby epizodów nietrzymania oraz istotnym zwiększeniem objętości moczu podczas porannego cewnikowania. W odniesieniu do bezpieczeństwa BTX-A, wyniki włączonych badań wskazują, iż leczenie było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg moczowych.

Wyniki analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę w zakresie powyższych punktów końcowych z wykorzystaniem badania Chartier-Kastler 2000 (populacja dorosłych pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstała w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego) wskazują, że augmentacja pęcherza związana jest z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego (+191%) oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza na koniec fazy wypełniania (-72%). Poprawę w zakresie nietrzymania moczu u odnotowano u 88,2% chorych. W odniesieniu do bezpieczeństwa, w ramach wczesnych powikłań raportowano przypadki inercji jelita cienkiego (11,8% chorych), zakażeń układu moczowego (29% chorych). Powikłania odległe obejmowały jeden przypadek ostrego, nawracającego odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Opracowania wtórne

Do AKL wnioskodawcy włączono dwa przeglądy dotyczące oceny efektywności klinicznej OXYins w populacji dzieci (Guerra 2008) oraz dzieci i dorosłych (Shen 2022).

Celem przeglądu Guerra 2008 była ocena efektywności i bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo (różne dawkowanie i stężenia)⁹ w populacji dzieci z neurogennym pęcherzem (o zróżnicowanej etiologii), u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Guerra 2008 zastosowanie oksybutyniny podawanej dopęcherzowo wpływa na zwiększenie maksymalnej pojemności pęcherza oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza u dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii. Niemniej, należy zwrócić uwagę, iż jakość zebranych dowodów klinicznych (badania bez grupy kontrolnej, często o charakterze retrospektywnym) jest niska. Ponadto, pomimo iż częstość obserwowanych AE charakterystycznych dla oksybutyniny była niższa, nie oznacza to możliwości braku ich wystąpienia. W związku, z powyższym obecnie dostępne dowody są niewystarczające, aby zalecić stosowanie tej terapii u dzieci z pęcherzem neurogennym (populacja szersza niż wnioskowana). W celu oceny skuteczności i skutków ubocznych dopęcherzowego podawania oksybutyniny u dzieci należy przeprowadzić badania o lepszej jakości, w tym badania RCT.

Celem przeglądu Shen 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dopęcherzowej oksybutyniną (różne dawkowanie i stężenia)¹⁰ u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością pęcherza o zróżnicowanej etiologii. Zgodnie z wnioskami autorów, zastosowanie oksybutyniny podawanej dopęcherzowo stanowi potencjalną terapię u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością pęcherza zarówno u dzieci, jak i dorosłych pacjentów, u których obserwowano nietolerancję lub brak skuteczności leczenia doustnego. Uzyskane wyniki wskazują m.in., na zwiększenie maksymalnej pojemności pęcherza oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza. Wskazano również, iż obecnie nie ma wystarczających dowodów wskazujących na przewagę dopęcherzowego leczenia oksybutyniną nad BTX-A, innymi lekami przeciwcholinergicznymi lub leczeniem chirurgicznym. Przy czym zaznaczono, że terapia oksybutyniną jest dobrze przebadana, tania i łatwo dostępna i może być stosowana zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W przyszłości powinny zostać przeprowadzone wysokiej jakości badania uwzględniające m.in. pełne wyniki badania urodynamicznego, w celu potwierdzenia wyników uzyskanych w przedmiotowym przeglądzie.

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej – populacja dzieci

W ramach dodatkowej oceny skuteczności, w AKL wnioskodawcy przedstawiono m.in. badania prezentujące efektywność kliniczną OXYins w różnych stężeniach oraz dawkach w populacji pacjentów pediatrycznych z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii (badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, Amark 1998a, Amark 1998b, Connor 1994, Ferrara 2001, Greenfield 1991, Guerra 2007, Haferkamp 2000, Hirsch 2017, Holland 1997, Kaplinsky 1996, Kasabian 1994, Lehnert 2012, Madersbacher 1995, Mizunaga 1996, Painter 1996 oraz Palmer 1997, van der Heijkant 2019).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach, podczas terapii chlorowodorkiem oksybutyniny podawanej dopęcherzowo obserwowano zwiększenie pojemności pęcherza (wielkość obserwowanej zmiany wahała się od 20% do 237%). W publikacjach Guerra 2007, Haferkamp 2000, Kaplinsky 1996, Kasabian 1994 oraz Mizunaga 1996 i Painter 1996 wskazano, iż zmiana obserwowana po rozpoczęciu leczenia jest istotna statystycznie.

⁹ Włączano również badanie w których pacjenci lub ich opiekunowie samodzielnie przygotowywali roztwór z użyciem kruszonych tabletek oksybutyniny.

¹⁰ Ibidem

Redukcję maksymalnego ciśnienia wypieracza odnotowano we wszystkich odnalezionych publikacjach, w których oceniano powyższy parametr (wielkość obserwowanej zmiany od -15% do -64%). Autorzy publikacji Guerra 2007, Haferkamp 2000, Kaplinsky 1996 wskazali, iż obserwowana zmiana jest istotna statystycznie. W pozostałych badaniach nie podano takiej informacji.

Zmiany w zakresie podatności pęcherza oceniano w pięciu publikacjach. Autorzy wszystkich prac wskazali, iż leczenie chlorowodorkiem oxybutyniny podawanym dopęcherzowo prowadzi do zwiększenia *compliance* pęcherza w zakresie od 88% do 212%. W badaniu *Haferkamp 2000* uzyskana różnica była istotna statystycznie, w pozostałych badaniach nie podano takich informacji.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami.

Analiza efektywności OXYins w ocenianym wskazaniu opiera się na jednym badaniu tj. Buyse 1995 stanowiącym badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Nie odnaleziono innych badań, w tym również badań RCT lub innych badań porównawczych oceniających efektywność OXYins w ocenianej populacji z wybranymi komparatorami.

Ponadto, biorąc pod uwagę dostępność i jakość danych jak również istotną heterogeniczność kliniczną tj. istotne różnice w zakresie populacji chorych włączonych do badań, różnice w okresie trwania leczenia/obserwacji, jak również częściowy brak spójności ocenianych punktów końcowych odstąpiono od porównawczej analizy ocenianej OXYins względem podania toksyny botulinowej A oraz leczenia chirurgicznego metodą augmentacji jelita.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności produktu leczniczego Vesox (roztwór do płęcherza moczowego zawierający chlorowoderek oksybutyniny, 1mg/ml) stosowanego w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie płęcherza za pomocą okresowego cewnikowania płęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc i/lub wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku 6-18 lat, którzy kontrolują opróżnianie płęcherza za pomocą okresowego cewnikowania płęcherza (CIC) i u których nie udało się uzyskać skutecznej kontroli nad objawami choroby za pomocą szeroko stosowanych doustnych leków antycholinergicznyc i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Vesox (chlorowoderek oksybutyniny), natomiast jako komparatory wybrano toksynę botulinową typu A i leczenie chirurgiczne (tj. zabiegi polegające na powiększeniu płęcherza).

Perspektywa

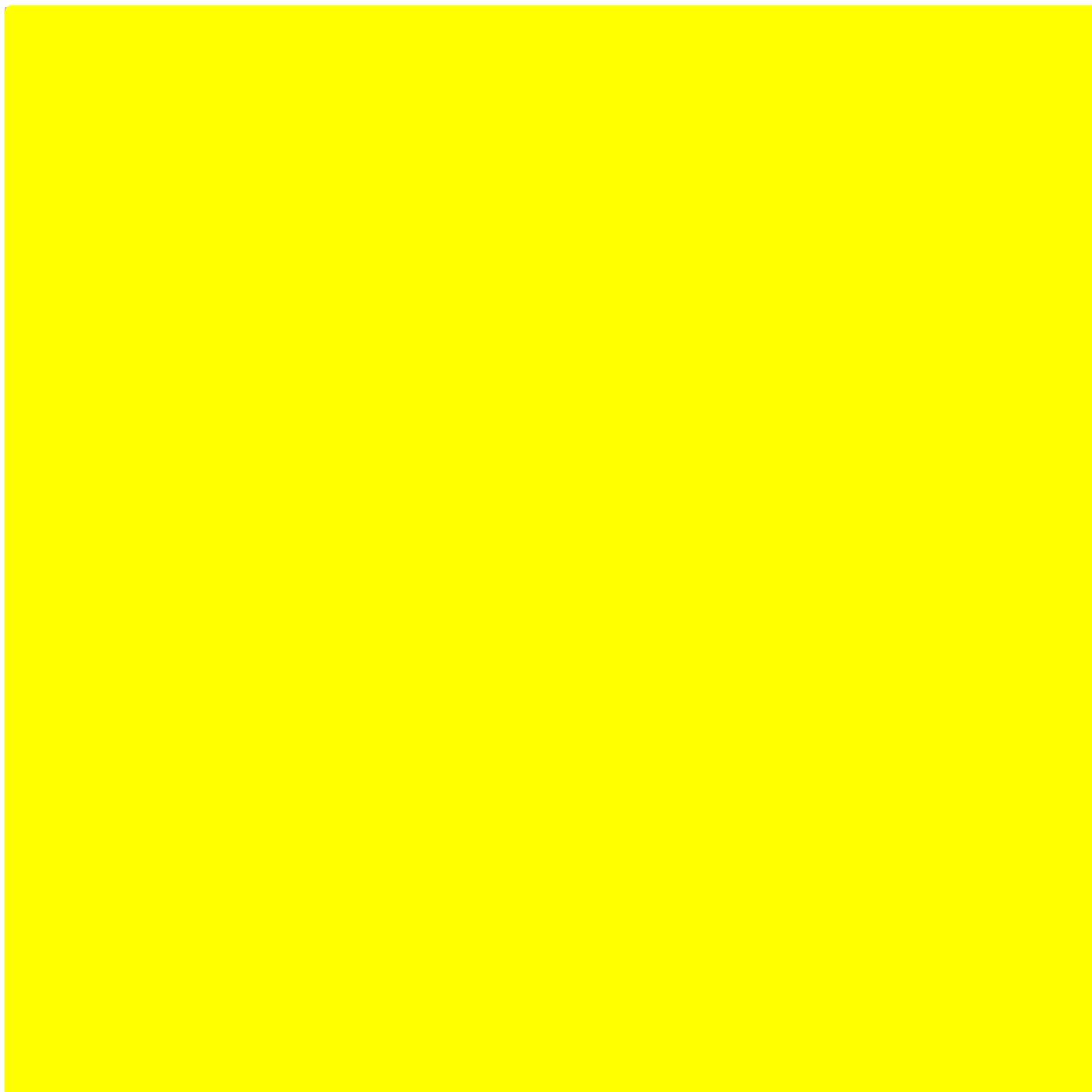
Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Model

Na potrzeby analizy skonstruowano prosty model w programie MS Excel, oparty na modelu opisanym w analizie ekonomicznej Padmanabhan 2011. [redacted]



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 1.3

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów. Jednak w opinii analityków Agencji, przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe nie umożliwiają wnioskowania o terapeutycznej równorzędności wnioskowanej terapii i komparatorów, a co za tym idzie nie ma podstaw do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym podstawę analizy ekonomicznej powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy 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 jelimem, autoaugmentacja);
- koszty czystego okresowego cewnikowania (CIC),
- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta (w ramach programu lekowego i poza nim),
- koszty terapii stosowanych:

- koszty leczenia powikłań:

Koszt wnioskowanej technologii

Przyjęto, że produkt leczniczy Vesoxx będzie wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową. W poniższej tabeli przedstawiono [redacted] oraz zawartość i koszt opakowania jednostkowego.

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że zużycie (a w konsekwencji koszty) leku stosowanego w ramach programu lekowego rozliczane jest w oparciu o podaną lub wydaną świadczeniobiorcom ilość leku (niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu). [redacted]

Tabela 28. Koszty wnioskowanej terapii

Parametr	Koszt/dawkowanie
Produkt leczniczy (opakowanie)	Vesoxx (roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1mg/ml) Opakowanie jednostkowe: 100 ampułkostrzykawkę, każda z 10 ml jałowego roztworu zawierającego 10 mg chlorowodoru oksybutyniny
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie

Parametr		Koszt/dawkowanie
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty kwalifikacji do programu lekowego

[REDACTED].

Koszty technologii alternatywnych

[REDACTED].

Koszty czystego okresowego cewnikowania

W analizie uwzględniono koszty jednorazowych cewników urologicznych niepowlekanych, żelu do cewnikowania (nawilżającego, ze znieczuleniem) oraz koszty jednorazowych cewników hydrofilowych (gotowych do użycia oraz aktywowanych wodą). Wielkość miesięcznego zaopatrzenia w jednorazowe cewniki urologiczne (niepowlekane bądź hydrofilowe gotowe do użycia/aktywowane wodą) do decyzji lekarza prowadzącego przyjęto wg 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.

Wysokość limitów finansowania jednorazowych cewników urologicznych (niepowlekanych bądź hydrofilowych gotowych do użycia/aktywowanych wodą) przyjęto na podstawie Rozporządzenia MZ z dnia 13 października 2023 r.

Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta

W analizie wnioskodawcy, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty dodatkowych terapii**Koszty leczenia powikłań**

Poszczególne koszty oraz źródła wykorzystanych danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródło
[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]

¹¹ https://www.mp.pl/pacient/pediatric/choroby/ukladmoczowy/75067_zakazenia-ukladu-moczowego

¹² <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1962>

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dyskontowanie

Z uwagi na zakładany horyzont czasowy (1 rok) w analizie nie uwzględniono dyskontowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania chlorowodorku oxybutyniny we wnioskowanym wskazaniu jest [REDACTED]

Jednocześnie analiza wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu Vesoxx u pacjentów z rozważanej populacji, charakteryzuje się największą wartością efektu zdrowotnego rozumianego jako brak powikłań, spośród ocenianych interwencji (brak powikłań 0,98 vs 0,53 w przypadku toksyny botulinowej typu A i 0,60 w przypadku leczenia chirurgicznego).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej - analiza kosztów konsekwencji (CCA) z perspektywy NFZ

Składowa kosztów	Wariant z RSS [PLN]			Wariant bez RSS [PLN]		
	Vesoxx	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne	Vesoxx	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne
Koszty [PLN]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	0	0	30 428	0	0	30 428
CIC	5 855	5 855	5 855	5 855	5 855	5 855
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
poza programem lekowym	57	3 853	3 853	57	3 853	3 853
[REDACTED]	0	830	2 099	0	830	2 099
[REDACTED]	429	65	256	429	65	256
[REDACTED]	0	0	0	0	0	0
[REDACTED]	26	0	0	26	0	0
[REDACTED]	403	65	256	403	65	256
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Składowa kosztów	Wariant z RSS [PLN]			Wariant bez RSS [PLN]		
	Vesoxx	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne	Vesoxx	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne
Konsekwencje zdrowotne						
Brak powikłań	0,98	0,53	0,60	0,98	0,53	0,60
Współczynnik koszty-efektywność (CER)						

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej - analiza kosztów konsekwencji (CCA) z perspektywy wspólnej

Składowa kosztów	Wariant z RSS [PLN]			Wariant bez RSS [PLN]		
	Vesoxx	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne	Vesoxx	Toksyna botulinowa typu A	Leczenie chirurgiczne
Koszty [PLN]						
	0	0	30 428	0	0	30 428
CIC	12 423	12 423	12 423	12 423	12 423	12 423
poza programem lekowym	57	3 853	3 853	57	3 853	3 853
	0	830	2 099	0	830	2 099
	429	99	279	429	99	279
	0	34	23	0	34	23
	26	0	0	26	0	0
	403	65	256	403	65	256
Konsekwencje zdrowotne						
Brak powikłań	0,98	0,53	0,60	0,98	0,53	0,60
Współczynnik koszty-efektywność (CER)						

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości w zakresie skuteczności wnioskowanego leku nad komparatorami **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny zbytu netto produktu Vesoxx, przy których koszt stosowania wnioskowanej terapii nie przekracza kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku CER,

Oszacowane ceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Cena leku wg art. 13 ust. 3 Ustawy o Refundacji

Produkt leczniczy	Cena wg art. 13 ust. 3 [PLN]	
	w wariancie z RSS	w wariancie bez RSS
Vesox (roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1mg/ml)	Perspektywa płatnika (NFZ)	
	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy kosztów konsekwencji:

- Minimalne wartości prawdopodobieństw (wystąpienia powikłań, niepowodzenia leczenia, dalszych linii leczenia);
- Maksymalne wartości prawdopodobieństw (wystąpienia powikłań, niepowodzenia leczenia, dalszych linii leczenia);
- Koszty (powikłań, kwalifikacji do PL i monitorowania stanu zdrowia) w hipotetycznym zakresie -10%;
- Koszty (powikłań, kwalifikacji do PL i monitorowania stanu zdrowia) w hipotetycznym zakresie +10%;

Największy wpływ na wyniki analizy mają

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w aktualizacji AE (rozdz. 1.2 załącznika do aneksu uzupełnień) oraz w modelu AE.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku 6-18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza (CIC) i 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.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W analizie ekonomicznej jako komparatory wybrano toksynę botulinową typu A i leczenie chirurgiczne (tj. zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		W opinii eksperta ankietowanego przez AOTMiT, prof. W. Apoznańskiego, istnieje dodatkowa alternatywna metoda leczenia – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które wg oceny Profesora jest stosowane u 10% pacjentów. Szczegółowy komentarz odnośnie zasadności wyboru przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Ze względu na zastosowaną technikę analizy (CMA oraz CCA) przeprowadzono je w rocznym horyzoncie czasowym
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na zakładany horyzont czasowy (1 rok) w analizie nie uwzględniono dyskontowania
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Ze względu na zastosowaną technikę analizy (CMA oraz CCA) nie uwzględniano użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 1.8 AE wnioskodawcy):

- W przypadku ocenianej jednostki chorobowej leczenie za pomocą chlorowodorku oxybutyniny w formie roztworu podawanego dopęcherzowo, czy też iniekcje toksyny botulinowej typu A do mięśnia wypieracza mają na celu odsunięcie w czasie leczenia chirurgicznego. 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. 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, 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.

Komentarz analityków: Powyższe ograniczenia zostały przedstawione w pierwotnej AE wnioskodawcy w odniesieniu do analizy minimalizacji kosztów.

W opinii analityków Agencji, przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe nie umożliwiają wnioskowania o terapeutycznej równorzędności wnioskowanej terapii i komparatorów, a co za tym idzie nie ma podstaw do prezentowania wyników analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym podstawę analizy ekonomicznej powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji, natomiast analiza minimalizacji może stanowić jedynie wariant dodatkowy. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że analiza minimalizacji kosztów wnioskodawcy została przeprowadzona przy modelowaniu wyników zdrowotnych, co przy przyjęciu równorzędnej skuteczności terapii jest nieuprawnione.


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

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- 
- W analizie ekonomicznej jako komparatory wybrano toksynę botulinową typu A oraz leczenie chirurgiczne (tj. zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza). Wg opinii ankietowanego przez AOTMiT eksperta klinicznego, prof. W. Apoznańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii dziecięcej, istnieją dodatkowe alternatywne metody leczenia – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które wg oceny Profesora są stosowane u ok. 10% pacjentów, a zatem mogłyby stanowić dodatkowy komparator w analizie. Wg prof. Apoznańskiego istnieje wiele technik stosowanych w celu nadpęcherzowego odprowadzania moczu (wiele etapów w drogach moczowych, m.in. moczowody, pęcherz oraz różne metody operacji i sposoby odprowadzania moczu) i są one dobierane indywidualnie, zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, a rozliczane są w ramach odpowiednich procedur JGP.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi analityków Agencji

- 
- Przyjęte w analizie CCA efekty zdrowotne (wystąpienia powikłań) należy interpretować z ostrożnością, ponieważ przyjęto je na podstawie zestawienia wyników różnych badań dla wnioskowanej interwencji i komparatorów. Analogiczne ograniczenia ujęto w analizie klinicznej wnioskodawcy, gdzie zwrócono uwagę na „*brak możliwości wnioskowania porównawczego ze względu na istotną heterogenicznością pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów*”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wg wnioskodawcy walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania chlorowodoru oksybutyniny w analizowanej populacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

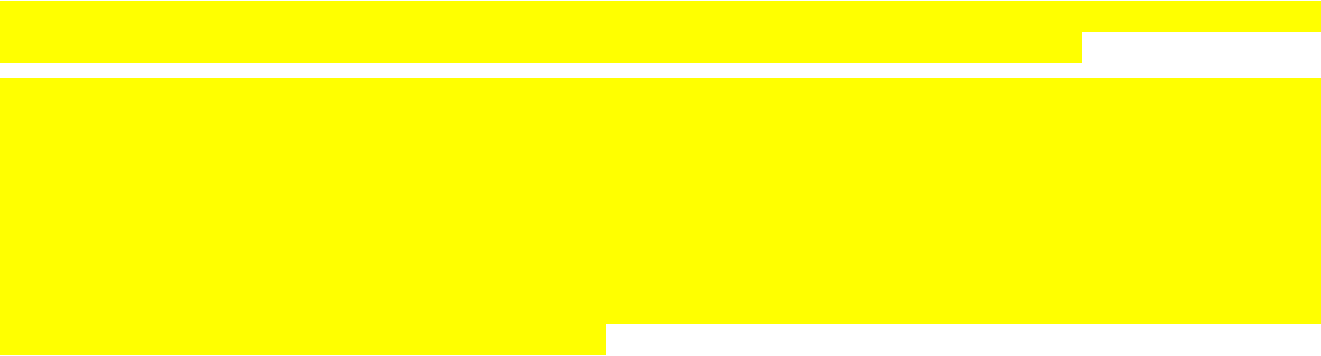
W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA), jednak w opinii analityków Agencji, przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe nie umożliwiają wnioskowania o terapeutycznej równorzędności chlorowodoru oksybutyniny i komparatorów, w związku z czym podstawę analizy ekonomicznej powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji, a analiza minimalizacji kosztów może stanowić wariant dodatkowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania chlorowodoru oksybutyniny we wnioskowanym wskazaniu jest

Jednocześnie analiza wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu Vesoxx u pacjentów z rozważanej populacji, charakteryzuje się największą wartością efektu zdrowotnego rozumianego jako brak powikłań, spośród ocenianych interwencji (brak powikłań 0,98 vs 0,53 w przypadku toksyny botulinowej typu A i 0,60 w przypadku leczenia chirurgicznego).

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości w zakresie skuteczności wnioskowanego leku nad komparatorami **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, a oszacowane przez wnioskodawcę cen zbytu netto produktu Vesoxx, przy których koszt stosowania wnioskowanej terapii nie przekracza kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku CER,

Największy wpływ na wyniki analizy mają



Ponadto w opinii ankietowanego przez AOTMiT eksperta klinicznego, prof. W. Apoznańskiego, istnieją dodatkowe alternatywne metody leczenia wnioskowanego wskazania – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które wg oceny eksperta jest stosowane u ok. 10% pacjentów, a zatem mogłoby stanowić dodatkowy komparator w analizie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vesoxx (dopęcherzowy roztwór chlorowodoru oksybutyniny) *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 antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.*

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej – NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). Analizę z perspektywy wspólnej przeprowadzono ze względu na to, że wnioskowana technologia jest podawana dopęcherzowo pacjentom stosującym CIC przy użyciu cewników podlegających częściowej refundacji.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Vesoxx nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Vesoxx ze środków publicznych w ramach zaktualizowanego programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących liczebności populacji, udziałów w rynku i zużycia produktu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci pediatryczni w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (powstałą w wyniku urazu lub wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa), którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza (CIC), w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanych wskazaniach wykorzystano dane z GUS, Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR), raport pt. *Wyzwania systemowe i etyczne w opiece nad dziećmi z rozszczepem kręgosłupa w Polsce*, [redacted].

Na podstawie danych z GUS ustalono liczbę urodzeń w latach 2007-2019 (dane wykorzystane do oszacowania liczby dzieci z rozszczepem kręgosłupa) oraz prognozowaną liczbę dzieci w wieku 0-17 lat w Polsce w latach 2020-2025 (dane wykorzystane do oszacowania liczby dzieci z urazem rdzenia kręgowego).

Dane dotyczące liczebności dzieci z rozszczepieniem kręgosłupa ustalono na podstawie danych PRWWR za lata 2005-2006 oraz raportu pt. *Wyzwania systemowe i etyczne w opiece nad dziećmi z rozszczepem kręgosłupa w Polsce* (2021).

Szczegółowe przedstawienie oszacowań znajdują się w rozdz. 1.5 BIA wnioskodawcy. Oszacowania liczebności dla poszczególnych populacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34. Etapy oszacowania liczebności populacji z rozszczepem kręgosłupa [BIA wnioskodawcy rozdz. 1.5.1.]

Etap oszacowań		Liczebność/odsetek		Źródło
		I rok (2024)	II rok (2025)	
A				
B	Przeżycie dzieci urodzonych z rozszczepieniem kręgosłupa w Polsce	95%		Raport pt. Wyzwania systemowe i etyczne w opiece nad dziećmi z rozszczepem kręgosłupa w Polsce
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba dzieci z rozszczepieniem kręgosłupa, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego wyniesie odpowiednio [] w I oraz [] w II roku refundacji.

Tabela 35. Etapy oszacowania liczebności populacji z uszkodzeniem rdzenia kręgowego [BIA wnioskodawcy rozdz. 1.5.1.]

Etap oszacowań		Liczebność/odsetek		Źródło
		I rok (2024)	II rok (2025)	
A	Prognozowana liczba dzieci (0-17 r.ż.) w Polsce	6 589 034	6 500 464	GUS
B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
H	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
J	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
L	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba dzieci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego wyniesie [REDACTED] w I oraz [REDACTED] w II roku refundacji.

Tabela 36. Liczebność populacji docelowej

Populacja	I rok (2024)	II rok (2025)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja	I rok (2024)	II rok (2025)
[redacted]		
[redacted]	■	■
Wielkość populacji docelowej	■	■

Łączna wielkość populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wyniesie ■ w I oraz ■ w II roku refundacji.

W celu oszacowania minimalnej i maksymalnej wielkości populacji wykorzystano skrajne wartości parametrów epidemiologicznych wskazanych przez ekspertów (dla populacji SCI i spina bifida) oraz publicznie dostępnych danych (spina bifida).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37. Minimalna i maksymalna liczebność populacji docelowej

Populacja		I rok (2024)	II rok (2025)
[redacted]	Minimalna	■	■
	Maksymalna	■	■
[redacted]	Minimalna	■	■
	Maksymalna	■	■

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt wnioskowanego produktu leczniczego,
- koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego,
- koszty aktywnych terapii stosowanych obecnie we wnioskowanej populacji:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- koszty czystego okresowego cewnikowania,
- koszty monitorowania pacjenta.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Udział w rynku i zużycie zasobów

Obecnie stosowane terapie i uśrednioną częstość ich stosowania w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa [redacted]. W celu oszacowania zużycia zasobów odniesiono odsetki udziału poszczególnych terapii do oszacowanej liczebności populacji.

Tabela 38. [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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W ramach nowego scenariusza założono refundację produktu Vesoxx we wnioskowanej populacji i stopniowe przejmowanie udziałów w rynku od wybranych komparatorów:

- toksyny botulinowej typu A (iniekcje do mięśnia wypieracza) – [redacted];
- leczenia chirurgicznego – [redacted].

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 39. Zużycie zasobów [liczba pacjentów]

		[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]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt Vesoxx w wariantie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* wnioskodawca przedstawił dwa warianty minimalne i dwa warianty maksymalne w zależności od uwzględnionej populacji, szczegóły w rozdz. 6.3.2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Vesoxx w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez RSS nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Wyniki inkrementalne z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ, różnice w wysokości poszczególnych kosztów wynikają z dodatkowych kosztów ponoszonych przez pacjenta (całkowity koszt leków doustnych i częściowe koszty cewnikowania), które nie mają wpływu na wynik analizy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok [PLN]	II rok [PLN]	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Scenariusz istniejący				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	1 226 024	1 185 394	1 226 024	1 185 394
[redacted]	246 797	238 618	246 797	238 618
[redacted]	599 204	579 346	599 204	579 346
[redacted]	2 106 440	2 036 633	2 106 440	2 036 633
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	1 226 024	1 185 394	1 226 024	1 185 394
[redacted]	246 797	238 618	246 797	238 618
[redacted]	499 337	386 231	499 337	386 231
[redacted]	1 948 457	1 731 138	1 948 457	1 731 138
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	0	0
[redacted]	0	0	0	0
[redacted]	-99 867	-193 115	-99 867	-193 115
[redacted]	-157 983	-305 495	-157 983	-305 495
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca opiera oszacowanie liczebności populacji [redacted]. Poza oszacowaniem ogólnej liczebności pacjentów z rozszczepem kręgosłupa, dla których odnaleziono dane, [redacted]. Należy zaznaczyć, że [redacted]. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Wnioskodawca wskazuje, [redacted]. [redacted] Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, że świadczenie to jest rozliczane zgodnie z procedurą 57.46 (Uretrocystoskopia i wstrzyknięcie leku do ściany pęcherza lub szyi pęcherza), należąca do JGP PZL04 Małe zabiegi pęcherza moczowego <18 r.ż., co może wskazywać na różne sposoby rozliczania tego świadczenia przez różnych świadczeniodawców. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały [redacted].
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W ramach AKL i AE wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanego leku wskazuje stosowanie ostrzyknięć wypieracza toksyną botulinową i leczenie chirurgiczne (wskazano konkretnie augmentację pęcherza – autoaugmentację lub augmentację fragmentem jelita). Prof. Wojciech Apoznański wskazuje alternatywną metodę – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które wg oceny Profesora jest stosowane u 10% pacjentów, a więc mogłoby stanowić dodatkowy komparator. Ponadto ekspert przedstawia odmienne odsetki pacjentów, u których stosowane są wybrane interwencje. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Vesoxx nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości [redacted] : minimalny i maksymalny wariant liczebności dla każdej z analizowanych populacji niezależnie, przejęcie udziałów w rynku wyłącznie od jednego ze wskazanych komparatorów oraz zużycie produktu w oparciu o pełne ampulkostrzykawki. W opinii analityków wskazane byłoby dodatkowe przetestowanie scenariuszy zakładających alternatywne dawki dobowe leku oraz zakresy parametrów wskazane przez ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 1.9 AWB wnioskodawcy):

- *Potencjalnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie wielkości populacji docelowej opierające się częściowo na przeprowadzonych konsultacjach eksperckich. Takie podejście podyktowane było brakiem publicznie dostępnych danych epidemiologicznych korespondujących z polską praktyką kliniczną leczenia neurogennej nadreaktywności wywieracza 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. Wobec braku polskich badań epidemiologicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, zasięgnięcie opinii klinicystów, którzy na co dzień zajmują się pacjentami z rozważanej populacji docelowej stanowiło podejście umożliwiające uzyskanie danych najlepiej odzwierciedlających epidemiologię NDO w rozważanej grupie pacjentów w Polsce.*

Jednak celem przetestowania niepewności wynikającej z takiego podejścia, w ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne warianty oszacowania populacji pacjentów z NDO wynikającej z uszkodzenia kręgosłupa jak i populacji pacjentów z NDO wynikającej z rozszczepienia kręgosłupa przyjmując najbardziej skrajne (tj. minimalne oraz maksymalne) wartości parametrów epidemiologicznych uwzględnionych w kalkulacjach. Rozważone warianty skrajne oszacowania ww. populacji nie zmieniły wnioskowania uzyskanego w ramach analizy podstawowej.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- Wątpliwości analityków budzi oszacowanie liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem udziałów rynkowych poszczególnych terapii. Uzyskane wartości wydają się być niedoszacowane, szczególnie biorąc pod uwagę stanowisko ankietowanego przez Agencję eksperta (dr. Piotra Gastoła), według szacunków którego do wnioskowanego programu lekowego może kwalifikować się 525-800 pacjentów. Ponadto warto zauważyć, że w holenderskiej decyzji refundacyjnej wnioskowaną populację oszacowano na 106 pacjentów.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższe wskazuje na ryzyko, że w oszacowaniach wnioskodawcy doszło do podwójnego wykluczenia populacji pacjentów przyjmujących lub nietolerujących leki doustne, w tym leki antycholinergiczne.

- [REDACTED]
- Ankietowany przez Agencję prof. Apoznański wskazuje alternatywną metodę leczenia – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które wg oceny Profesora jest stosowane u 10% pacjentów, a więc mogłoby stanowić dodatkowy komparator.
- Ponadto prof. Apoznański szacuje na 30% odsetki pacjentów, u których stosuje się toksynę botulinową oraz leczenie chirurgiczne (augmentację) – są to [REDACTED] odsetki od wykorzystanych w analizie (jednak należy zauważyć, że nie sumują się do 100%). Należy przy tym zaznaczyć, że wykorzystane w analizie wnioskodawcy [REDACTED]. Zasadne byłoby przetestowanie [REDACTED] w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, uwzględniającą warianty minimalne i maksymalne analizowanych populacji:

- minimalna wielkość populacji z NDO wynikającą z SCI;
- maksymalna wielkość populacji z NDO wynikającą z SCI;
- minimalna wielkość populacji z NDO wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida);

- maksymalna wielkość populacji z NDO wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida);
- oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w BIA wnioskodawcy rozdz. 1.8.2. oraz załączniku 6.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na wątpliwości związane z [REDACTED], analitycy przeprowadzili obliczenia własne, w których jako [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

Szczegóły oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Oszacowanie wielkości populacji, która mogła by stosować Vesoxx – obliczenia własne analityków Agencji

[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]

Tabela 44. Wysokość dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem terapii Vesoxx – obliczenia własne analityków Agencji

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vesoxx (dopęcherzowy roztwór chlorowodoru oksybutyniny) 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.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt Vesoxx w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Vesoxx w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS. W wariancie bez RSS nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji. Wyniki inkrementalne z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem BIA wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem udziałów rynkowych poszczególnych terapii.

Powyższe wskazuje na ryzyko, że w oszacowaniach wnioskodawcy doszło do podwójnego wykluczenia populacji pacjentów przyjmujących lub nietolerujących leki doustne, w tym leki antycholinergiczne.

Na ryzyko niedoszacowania wnioskowanej populacji wskazuje również opinia eksperta ankietowanego przez Agencję, na podstawie, której populację oszacowano na 525-800 pacjentów oraz holenderska decyzja refundacyjna, w której wnioskowaną populację oszacowano na 106 pacjentów [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, polegające na wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne). (...)

W analizie założono konserwatywnie minimalny poziom 25% oszczędności wynikający z redukcji łącznej rocznej kwoty refundacji przeznaczonych na lek oryginalny. (...)

W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika w wielkości odpowiadającej najwyższemu wydatkowi inkrementalnym płatnika publicznego związanym z refundacją produktu VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) na wnioskowanych warunkach, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupach limitowych:

- 1057.0, Cetuximab,
- 1082.1, Trastuzumab emtanzyna,
- 1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab,
- 1142.0, Brentuksymab vedotin,
- 1147.0, Pertuzumab,
- 1148.0, Obinutuzumab. (...)

Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane w rozpatrywanych grupach limitowych prowadzą do wygenerowania oszczędności w wysokości około 169,7 mln PLN rocznie. (...)

Oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie oszacowanego w analizie wpływu na budżet wzrostu kosztów NFZ zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W zleceniu poproszono o ocenę czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa” uzgodnionego programu lekowego z dołączoną wnioskowaną terapią, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu. W przypadku odpowiedzi negatywnej MZ zwróciło się z prośbą o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

W opinii ankietowanych ekspertów, dr n. med. Piotra Gastoła, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii dziecięcej oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Apoznańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii dziecięcej, wymienione wskaźniki skuteczności terapii są wystarczające.

Analicy Agencji nie zgłaszają uwag do wymienionych wskaźników skuteczności terapii.

Uwagi ekspertów klinicznych:

Dr n. med. Piotr Gastoł oraz prof. dr hab. n. med. Wojciech Apoznański nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji:

Analicy Agencji nie zgłaszają uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vesoxx (lub substancji czynnej oksybutynina) w postaci roztworu do podawania dopęcherzowego w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza u dzieci (6-18 lat) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.05.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Vesoxx, Vesolox, oxybutynine, intravesical oxybutynin.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną holenderskiej organizacji Zorginstituut Nederland z 2021 roku dla stosowania dopęcherzowego roztworu oksybutyniny (produkt Vesolox) w leczeniu nadreaktywności wypieracza w wyniku urazu rdzenia kręgowego lub przepukliny oponowo-rdzeniowej (rozszczepe kręgosłupa) u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz dorosłych, którzy opróżniają pęcherz poprzez czyste, przerywane cewnikowanie, u których leczenie doustnymi lekami przeciwcholinergicznymi jest nieskuteczne. Ponadto odnaleziono informację o trwającym od roku 2022 w NICE procesie oceny dopęcherzowego roztworu oksybutyniny w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza u osób w wieku 6 lat i starszych z urazem rdzenia kręgowego lub rozszczepe kręgosłupa.

W dostępnej dokumentacji ZN wskazano, że w 2016 r. Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej uznał apteczny roztwór oksybutyniny do stosowania dopęcherzowego za odpowiednią farmakoterapię, w przypadku braku skuteczności innych metod leczenia. Produkt Vesolox został zarejestrowany na podstawie ugruntowanej praktyki, co oznacza, że organ rejestrujący ocenił jego skuteczność na podstawie przeglądu literatury oraz aktualnych europejskich wytycznych klinicznych, jednak wnioskodawca nie został zobowiązany do przedstawienia nowych badań klinicznych. Na podstawie powyższej oceny produkt Vesolox zakwalifikowano do umieszczenia na liście 1B (produkty nieposiadające zamiennika).

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano roczną populację na 106 osób, co wiązało się ze zwiększeniem kosztów o ok.0,7 mln euro w wyniku zastąpienia preparatu aptecznego i oszacowaniem całkowitych rocznych wydatków na 1,9 mln euro.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.03.2024 r., znak PLR.4500.1195.2023.24.ELA (data wpływu do AOTMiT 27.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vesoxx (*oxybutynini hydrochloridum*), roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1 mg/ml, 100 amp.-stryk. 10 ml, GTIN: 05909991398705

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.04.2024 r., znak OT.423.1.25.2024.4.KO. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.05.2024 r.

Problem zdrowotny

Nadreaktywność wypieracza dotyczy stanu, w którym występuje nieprawidłowe działanie mięśnia wypieracza – spontaniczne skurcze podczas fazy wypełniania pęcherza. Nadmierna aktywność powoduje nieregulowane, mimowolne skurcze mięśnia wypieracza, prowadzące do wzrostu ciśnienia wewnątrzpęcherzowego, powodującego parcie i nietrzymanie moczu. Neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ang. *neurogenic detrusor overactivity, NDO*) to stan, w którym nadreaktywność wypieracza ma podłoże neurogenne (uraz rdzenia kręgowego, wady wrodzone, choroby neurologiczne).

Alternatywne technologie medyczne

Wybór wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (ostrzyknięcia toksyną botulinową typu A, leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego)) uznano za zasadny.

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazali alternatywną metodę chirurgiczną – nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, które mogłoby stanowić dodatkowy komparator.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji.

Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej Buyse 1995 (publikacje Buyse 1995, Buyse 1998 oraz Humblet 2015) przedstawiające efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny w stężeniu 0,1% podawanego dopęcherzowo (OXYins 0,1%) przez cewnik w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida).

Do badania Buyse 1995 włączono 15 pacjentów z rozpoznaniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (w połączeniu z dyssynergią zwieraczowo-wypieraczową u 11 chorych) o podłożu neurogenym. Średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła 6,1 lat (zakres: 0,6-13,75). Pacjenci przyjmowali wcześniej doustne leki antycholinergiczne (oksybutyninę) oraz opróżniali pęcherz za pomocą czystego, przerywanego cewnikowania.

Okres leczenia w badaniu Buyse 1995/Buyse 1998 wynosił 24 miesiące (analiza pierwotna). Wyniki długoterminowe, tj. po 15 latach leczenia przedstawiono w publikacji Humblet 2015.

Po 4 mies. i 24 mies. od rozpoczęcia leczenia OXYins raportowano IS zwiększenie średniej pojemności pęcherza oraz IS spadek ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania pęcherza mierzone podczas badania urodynamicznego. Średnia pojemność cystometryczna pęcherza moczowego wzrosła ze 114,2 ml na początku badania odpowiednio do 161,1 ml (+48%, $p = 0,0091$) po 4 miesiącach i 214 ml ($p < 0,01$) po 24 mies. leczenia dopęcherzowego. Ponadto po 4 miesiącach terapii obserwowano IS zmianę (wzrost) średniej podatności pęcherza z 2,5 ml/cm H₂O na początku badania do 11,495 ml/cm H₂O (+355%, $p = 0,0114$) (brak wyników dla 24 mies. okresu obserwacji). Istotną statystycznie poprawę odnotowano także w redukcji ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania zarówno w 4. mies. i 24. mies. obserwacji.

Poprawę w zakresie nietrzymania moczu uzyskano u wszystkich chorych, w tym osiągnięcie suchości socjalnej wśród 77% chorych, uprzednio nieskutecznie leczonych doustną OXY oraz pacjentów uprzednio nieleczonych.

W ramach wyników długoterminowych opisanych w publikacji Humblet 2015 raportowano m.in. zwiększenie pojemności pęcherza i redukcję ciśnienia napęczenia pęcherza. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełniania zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O, która uznawana jest za wartość bezpieczną wyniósł 90% (9/10 pacjentów).

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu Buyse 1995 w okresie leczenia wynoszącym 4 miesiące, u 3 z 8 dzieci, u których zaprzestano wcześniejszego leczenia doustną oksybutyniną z powodu działań niepożądanych, nie odnotowano wystąpienia jakiegokolwiek AE, podczas gdy czterech chorych doświadczyło niewielkich/lagodnych AE (zaczerwienienia twarzy, suchości w jamie ustnej). U 1. pacjenta raportowano wystąpienie tachykardii, która nie wystąpiła ponownie po wznowieniu podawania leku. Nie odnotowano przypadków wystąpienia AE zarówno u pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane przy doustnym podaniu oraz u tych, którzy nie otrzymywali wcześniej oksybutyniny. W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące stwierdzono wystąpienie 1 przypadku uczucia mrowienia podczas dopęcherzowego podania leku.

W odniesieniu do wyników długoterminowych w publikacji Humblet 2015, po 15 latach leczenia OXYins (dane dla 10 chorych) wskazano, że leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano wystąpienia AE charakterystycznych dla chlorowodoru oksybutyniny zarówno o charakterze miejscowym, jak również ogólnoustrojowym.

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównawczych przeprowadzono dodatkowe przeglądy dla komparatorów. W wyniku przeglądu dla BTX-A do analizy włączono 9 prospektywnych badań klinicznych tj. Schulte-Bauklah 2002, Riccobona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023 oceniających efektywność kliniczną w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). W przypadku drugiego komparatora tj. leczenia chirurgicznego nie zidentyfikowano prospektywnych badań w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). W związku z tym, przedstawiono wyniki prospektywnego badania Chartier-Kastler 2000, w którym oceniano skuteczność leczenia chirurgicznego w populacji dorosłych pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla toksyny botulinowej typu A w populacji dzieci wskazuje, iż pojedyncza iniekcja BTX-A związana jest z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego wynoszącej od +13% do 163% w zależności od czasu obserwacji, poprawy podatności pęcherza wynoszącej od +10% do +324% w zależności od czasu obserwacji i redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza wynoszącej od -22,1% do -53%, w zależności od okresu obserwacji. Odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie suchości śluzowej wynosił od 3,3% do 97%, w zależności od badania. Odnotowano również redukcję dziennej liczby epizodów nietrzymania oraz istotne zwiększenie objętości moczu podczas porannego cewnikowania. W odniesieniu do bezpieczeństwa BTX-A wyniki włączonych badań wskazują, iż leczenie było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg moczowych.

Wyniki analizy efektywności klinicznej leczenia chirurgicznego przeprowadzonej przez wnioskodawcę z wykorzystaniem badania Chartier-Kastler 2000 (populacja dorosłych pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza powstała w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego) wskazują, że augmentacja pęcherza związana jest z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego (+191%) oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza na koniec fazy wypełniania (-72%). Poprawę w zakresie nietrzymania moczu odnotowano u 88,2% chorych. W odniesieniu do bezpieczeństwa, w ramach wczesnych powikłań raportowano przypadki inercji jelita cienkiego (11,8% chorych), zakażeń układu moczowego (29% chorych). Powikłania odległe obejmowały jeden przypadek ostrego, nawracającego odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami.

Analiza efektywności OXYins w ocenianym wskazaniu opiera się na jednym badaniu tj. Buyse 1995 stanowiącym badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym analizą objęto 13 pacjentów. Nie odnaleziono innych badań, w tym również badań RCT lub innych badań porównawczych oceniających efektywność OXYins w ocenianej populacji z wybranymi komparatorami.

Ponadto, do badania Buyse 1995 kwalifikowano pacjentów w wieku od <1 do 14 lat (średnia wieku w badaniu wynosiła 6,1), a proponowany program lekowy obejmuje pacjentów w wieku od 6 do 18 lat, co wpływa na obniżenie jego wiarygodności zewnętrznej. Niemniej przedłużona obserwacja do 15 lat (dane dotyczące 10 pacjentów), wskazywała na utrzymującą się poprawę wyników.

Ponadto, biorąc pod uwagę dostępność i jakość badań (badania bez grup kontrolnych) jak również istotną heterogeniczność kliniczną tj. istotne różnice w zakresie populacji chorych włączonych do badań, różnice w okresie trwania leczenia/obserwacji, jak również częściowy brak spójności ocenianych punktów końcowych odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego oraz wnioskowania porównawczego w zakresie efektywności OXYins względem podania toksyny botulinowej A oraz leczenia chirurgicznego metodą augmentacji jelita.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wg oszacowań wnioskodawcy koszt stosowania chlorowodoru oksybutyniny we wnioskowanym wskazaniu jest

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości w zakresie skuteczności wnioskowanego leku nad komparatorami **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, a oszacowane przez wnioskodawcę ceny zbytu netto produktu Vesoxx, przy których koszt stosowania wnioskowanej terapii nie przekracza kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku CER, [REDACTED].

Największy wpływ na wyniki analizy mają [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto należy zauważyć, że uwzględnione w analizie efekty zdrowotne należy interpretować z ostrożnością, ponieważ przyjęto je na podstawie zestawienia wyników różnych badań dla wnioskowanej interwencji i komparatorów, a wg AKL wnioskodawcy biorąc pod uwagę istotną heterogeniczność pomiędzy badaniami brak jest możliwości wnioskowania porównawczego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vesoxx (dopęcherzowy roztwór chlorowodoru oksybutyniny) *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*.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt Vesoxx w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] w II roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Vesoxx w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED] w II roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez RSS nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji. Wyniki inkrementalne z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem BIA wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem udziałów rynkowych poszczególnych terapii.

[REDACTED]

Powyższe wskazuje na ryzyko, że w oszacowaniach wnioskodawcy doszło do podwójnego wykluczenia populacji pacjentów przyjmujących lub nietolerujących leki doustne, w tym leki antycholinergiczne.

Na ryzyko niedoszacowania wnioskowanej populacji wskazuje również opinia eksperta ankietowanego przez Agencję, na podstawie której populację oszacowano na 525-800 pacjentów oraz holenderska decyzja refundacyjna, w której wnioskowaną populację oszacowano na 106 pacjentów

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci oraz analitycy Agencji nie zgłosili uwag do zaproponowanych zapisów programu lekowego.

W opinii ankietowanych ekspertów, dr n. med. Piotra Gastoła, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii dziecięcej oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Apoznańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii dziecięcej, wymienione wskaźniki skuteczności terapii są wystarczające.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną holenderskiej organizacji Zorginstituut Nederland z 2021 roku dla stosowania dopęcherzowego roztworu oksybutyniny (produkt Vesolox) w leczeniu nadreaktywności wypieracza w wyniku urazu rdzenia kręgowego lub przepukliny oponowo-rdzeniowej (rozszczepe kręgosłupa) u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz dorosłych, którzy opróżniają pęcherz poprzez czyste, przerywane cewnikowanie, u których leczenie doustnymi lekami przeciwcholinergicznymi jest nieskuteczne. Ponadto odnaleziono informację o trwającym od roku 2022 w NICE procesie oceny dopęcherzowego roztworu oksybutyniny w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza u osób w wieku 6 lat i starszych z urazem rdzenia kręgowego lub rozszczepe kręgosłupa.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>12. 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).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi możliwe jest stosowanie terapii skojarzonych – doustnej i dopęcherzowej – w celu optymalizacji efektu terapeutycznego. Powyższy wariant powinien zostać uwzględniony w AE i BIA.</p>	<p>?/NIE</p>	<p>Wnioskodawca w odpowiedzi wskazuje, że w wytycznych EAU 2024 oraz PTUD 2021 nie odniesiono się do równoczesnego stosowania leków doustnych i dopęcherzowych. Jednak zgodnie z wytycznymi Kutzenberger 2023, na które w APD powołuje się wnioskodawca takie leczenie może być stosowane. Należy również podkreślić, że w kwestii dawkowania wnioskodawca powołuje się na rzeczywiste dane z niemieckiej praktyki klinicznej.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Amark 1998a** Amark P, Bussman G, Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. *Eur Urol.* 1998 Aug;34(2):148-53.
- Amark 1998b** Amark P, Eksborg S, Juneskans O, Bussman G, Palm C. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the paediatric neurogenic bladder. *Br J Urol.* 1998 Dec;82(6):859-64.
- Austin 2021** Austin PF, Franco I, Dobremez E, Kroll P, Titanji W, Geib T, Jenkins B, Hoebeke PB. OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children. *Neurourol Urodyn.* 2021 Jan;40(1):493-501.
- Banakhar 2021** Banakhar M, Yamani A. In Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity and Hinman's Syndrome: Would Intravesical Botox Injections Decrease the Incidence of Symptomatic Urinary Tract Infections. *Res Rep Urol.* 2021 Sep 2;13:659-663.
- Buyse 1995** 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.* 1995 Dec;5 Suppl 1:31-4.
- Buyse 1998** 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.
- Chartier-Kastler 2000** Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 2000 Aug;38(8):490-4.
- Connor 1994** Connor JP, Betrus G, Fleming P, Perlmutter AD, Reitelman C. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. *J Urol.* 1994 Apr;151(4):1045-7.
- Ferrara 2001** Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int.* 2001 May;87(7):674-8.
- Franco 2023** Franco, I., Hoebeke, P. B., Dobremez, E., Titanji, W., Geib, T., Jenkins, B., Yushmanova, I. and Austin, P. F. Long-term Safety and Tolerability of Repeated Treatments With OnabotulinumtoxinA in Children With Neurogenic Detrusor Overactivity. *Journal of Urology.* 2023. 209(4):774-784
- Greenfield 1991** Greenfield SP & Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1991; 146: 532-4.
- Guerra 2007** Guerra LA, Raju G, Milks J, Fang M, Pike J and Leonard M: Review of experience with intravesical oxybutynin at the Children's Hospital of Eastern Ontario. Ottawa, Ontario, Canada: Department of Clinical Epidemiology and Community Health, University of Ottawa 2007; master's thesis, chap 2.
- Guerra 2008** 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. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.056. Epub 2008 Jul 18.
- Haferkamp 2000** Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dorsam J. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. *Spinal Cord* 2000; 38: 250-4.
- Hirsch 2017** Hirsch T., Leis R. Busche R., Trollmann R; Retrospektive Analyse der Wirksamkeit von intravesikalem Oxybutynin 0,1% Lokalthherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neurogener Blasenfunktionsstörung durch neurogene Detrusorhyperaktivität (NDO). ABSTRACT-BAND Jahrestagung 2018 Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie
- Holland 1997** Holland AJ, King PA, Chauvel PJ, O'Neill MK, McKnight DL, Barker AP. Intravesical therapy for the treatment of neurogenic bladder in children. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 731-3.
- Hui 2020** Hui C. Safety and efficacy of trigonal BTX-A injections for children with neurological detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *J Pediatr Surg.* 2020 Dec;55(12):2736-2739.
- Humblet 2015** 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.
- Kajbafzadeh 2006** Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, Akbari HR, Nejat F. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology.* 2006 Nov;68(5):1091-6; discussion 1096-7.
- Kaplinsky 1996** Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol.* 1996 Aug; 156(2 Pt 2):753-6.
- Kasabian 1994** Kasabian NG, Vlachiotes JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, Bauer SB. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 1994 Apr;151(4):944-5.
- Lehnert 2012** Lehnert T, Weisser M, Till H, Rolle U. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol.* 2012 Apr;44(2):335-41.
- Madersbacher 1995** Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutynine: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. Preliminary results. *Eur Urol.* 1995;28(4):340-4.

Mizunaga 1996 Mizunaga M, Miyata M, Kaneko S, Taniguchi N, Yachiku S, Chiba K, Osanai H, Fujisawa M. [Intravesical oxybutynin hydrochloride in the treatment of urge incontinence in the elderly]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1996 Jun;87(6):923-7. Japanese.

Painter 1996 Painter KA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, Gonzalez R, Perlmutter AD. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. J Urol. 1996 Oct;156(4):1459-62.

Palmer 1997 Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. J Urol. 1997 Feb;157(2):638-40.

Riccabona 2004 Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol. 2004 Feb;171(2 Pt 1):845-8; discussion 848.

Safari 2010 Safari S, Jamali S, Habibollahi P, Arshadi H, Nejat F, Kajbafzadeh AM. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. Urology. 2010 Jul;76(1):225-30.

Schulte-Baukloh 2002 Schulte-Baukloh H, Michael T, Schober J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. Urology. 2002 Mar;59(3):325-7.

Shen 2022 Shen SH, Jia X, Peng L, Zeng X, Shen H, Luo DY. Intravesical oxybutynin therapy for patients with neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):737-747. doi: 10.1007/s11255-022-03129-0

Tarcan 2014 Tarcan T, Akbal C, Sekerci CA, Top T, Simşek F. Intradetrusor Injections of Onabotulinum Toxin-A in Children With Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Overactivity Refractory to Antimuscarinic Treatment. Korean J Urol. 2014 Apr;55(4):281-7.

van der Heijkant 2019 van den Heijkant M, De Coster K, Jansen K, Bogaert G. Can Oral Fesoterodine Be an Alternative for Intravesical Oxybutynin Instillations in Children with Neuropathic Bladder Dysfunction? Urol Int. 2019;103(2):202-210.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Abrams 2010 Abrams P, Khoury S. International Consultation on Urological Diseases: Evidence-based medicine overview of the main steps for developing and grading guideline recommendations. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):116-8. doi: 10.1002/nau.20845. PMID: 20025028.

CUA 2019 Kavanagh A, Baverstock R, Campeau L, Carlson K, Cox A, Hickling D, Nadeau G, Stothers L, Welk B. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction – Full text. Can Urol Assoc J. 2019 Jun;13(6):E157-E176.

CUA/PUC 2023 Chua ME, Yadav P, Wang PZT, et al. Canadian Urological Association/Pediatric Urologists of Canada guideline: Pediatric patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction – Full-text version. Can Urol Assoc J 2023;17(10):E338-57 <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.8390>

EAU 2024 neuro EAU Guidelines on Neuro Urology 2024, <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology>

EAU 2024 pediatric EAU Guidelines on Pediatric Urology 2024, <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology>

Ginsberg 2015 Ginsberg DA, Schneider LK, Watanabe TK. Improving Outcomes in Patients With Refractory Idiopathic and Neurogenic Detrusor Overactivity: Management Strategies. Arch Phys Med Rehabil. 2015 Sep;96(9 Suppl):S341-57.

Kutzenberger 2023 Kutzenberger J, Angermund A, Domurath B, Möhr S, Pretzer J, Soljanik I, Kirschner-Hermanns R. Kurzfassung der S2k-Leitlinie medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) [Short version of the S2k guideline on drug therapy of neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD)]. Urologie. 2023 Jan;62(1):41-52. German. doi: 10.1007/s00120-022-01950-0. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36271186.

NICE 2012/2023 National Institute for Health and Care Excellence, Clinical guideline [CG148], Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management <https://www.nice.org.uk/guidance/CG148> (data dostępu: 9.05.2024 r.)

NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline [NG123], Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123> (data dostępu: 9.05.2024 r.)

NICE 2022 NICE Guidance Oxybutynin hydrochloride for managing neurogenic detrusor overactivity in people 6 years and over with spinal cord injury or spina bifida [ID5089] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10998> (data dostępu: 9.05.2024 r.)

PTUD 2021 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 neurogeną dysfunkcją dolnych dróg moczowych. Analiza przypadków. Pediatra. 1/2021.

ZN 2021 GVS-advies oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox) <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/01/18/gvs-advies-oxybutynine-intravesicale-oplossing-vesolox> (data dostępu: 9.05.2024 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Vesoxx Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesoxx (data ostatniej aktualizacji ChPL: listopad 2023 r.) <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38968/characteristic>

Dybowski 2010 Dybowski B. Postępowanie w przypadku całkowitego i częściowego zatrzymania moczu. Przegląd Urologiczny 2010/3 (61) [<http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?1962>].

FDA	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard: Oxybutynin https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis (data dostępu: 10.05.2024 r.)
Padmanabhan 2011	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
Pietrzyk 2016	Pietrzyk J. Zakażenia układu moczowego u dzieci. Medycyna Praktyczna 2016. [https://www.mp.pl/pacjent/pediatrics/choroby/ukladmoczowy/75067.zakazenia-ukladu-moczowego]

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida), Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Załącznik 5. Produkt leczniczy VESOXX (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida) – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana Sp. z o.o., ██████████, Kraków, czerwiec 2023 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Vesox (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.25.2024.4.KO, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, maj 2024 r.
- Załącznik 7. Załącznik 3: Wyniki zaktualizowanej analizy ekonomicznej dla VESOXX
- Załącznik 8. Załącznik 4: Zaktualizowana analiza racjonalizacyjna dla VESOXX wraz z wynikami
- Załącznik 9. Załącznik 5: Uzupełnienie źródeł danych: opinie ekspertów wykorzystane w przedłożonych analizach dla VESOXX
- Załącznik 10. Załącznik 6: Wyniki zaktualizowanej analizy wpływu na budżet dla VESOXX