



## Rekomendacja nr 60/2024

z dnia 17 czerwca 2024 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego B.73. „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego B.73. „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki płatnika publicznego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii opartej na prospektywnym badaniu bez randomizacji Buyse 1995, oceniającym oksybutyninę podawaną dopęcherzowo w populacji dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (NDO) wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa. Analizę wyników przeprowadzono dla 13 z 15 pacjentów włączonych do badania i stwierdzono, że średnia pojemność cystometryczna pęcherza moczowego wzrosła ze 114,2 ml na początku badania odpowiednio do 161,1 ml (+41%,  $p = 0,0091$ ) po 4 miesiącach i 214,0 ml (+87,4%,  $p < 0,01$ ) po 24 miesiącach leczenia dopęcherzowego. Wyniki długoterminowe tj. po 15 latach leczenia oksybutyniną (dane dla 10 chorych) wskazują na zwiększenie pojemności pęcherza i redukcję ciśnienia napełnienia pęcherza. Należy podkreślić, że uwzględnione badanie obejmuje niewielką populację pacjentów ( $N=15$ ) w wieku od  $<1$  do 14 lat (średnia wieku w badaniu 6,1 lat), podczas gdy program lekowy obejmuje pacjentów w wieku od 6 do 18 r.ż. Ponadto nie odnaleziono badań porównawczych oceniających efektywność leku w ocenianej populacji z wybranymi komparatorami. Ze względu na heterogeniczność badań przedstawiono jedynie jakościowe zestawienie niektórych wyników z badania Buyse 1995 z dostępnymi wynikami badań dla komparatorów (BTX-A, leczenie chirurgiczne).

Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, [redacted], koszt stosowania chlorowodoru oksybutyniny we wnioskowanym wskazaniu jest [redacted]. Jednocześnie analiza wykazała, że zastosowanie produktu Vesoxx, charakteryzuje się największą wartością efektu zdrowotnego rozumianego jako brak powikłań, spośród ocenianych interwencji.

Według przeprowadzonych oszacowań finansowanie produktu leczniczego Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) wiązałoby się ze [redacted] wydatków płatnika publicznego

z uwzględnieniem [REDAKTOWANE]

Należy zauważyć, że przedstawione oszacowania nie pozwalają na pełną ocenę wpływu na budżet płatnika, ze względu na niepewności związane z określeniem wielkości populacji docelowej. Mając na uwadze powyższe zasadne jest wdrożenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.

Uwzględniono także, że według wytycznych postępowania medycznego stosowanie oksybutyniny dopęcherzowo zalecane jest w przypadku braku skuteczności leczenia doustnego lub nietolerancji leczenia i działań niepożądanych.

### **Przedmiot wniosku**

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego B.73. w nowej grupie limitowej.

### **Problem zdrowotny**

Pęcherz neurogeny (ang. neurogenic bladder, NB) to szerokie pojęcie określające zespół neurogennych dysfunkcji pęcherzowo-cewkowych/zwieraczowych wynikających z zaburzeń w obrębie kory mózgu, ośrodków podkorowych mózgu, rdzenia kręgowego lub nerwowo-obwodowych.

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).

Nie zidentyfikowano polskich danych literaturowych dotyczących częstości występowania NDO w populacji chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Podobnie jak w przypadku rozszczepienia kręgosłupa (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.

Szacuje się, że w Polsce pęcherz neurogeny u dzieci ze spina bifida występuje u około 70% pacjentów. Pacjenci z uszkodzeniem rdzenia na poziomie L5 i powyżej mają objawy pęcherza neurogenego. Zaburzone jest unerwienie mięśnia wypieracza pęcherza oraz unerwienie zwieracza. Najczęstszym objawem jest neurogenna nadreaktywność wypieracza, którą potwierdzono w badaniu urodynamicznym w 88,7% przypadków.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- 1) ostrzyknięcia toksyną botulinową typu A;

- 2) leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Vesoxx zawiera chlorowoderek oksybutyniny, który jest lekiem przeciwocholinergicznym, wywierającym 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vesoxx jest wskazany w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza (ang. neurogenic detrusor overactivity, NDO) u dzieci w wieku od 6 lat i u dorosłych, którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone kryteriami PL i dotyczy hamowania aktywności wypieracza wynikającego z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji.

Do analizy włączono jedno badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oksybutyniny podawanej dopęcherzowo (w stężeniu 0,1%) dzieciom z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (NDO) wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa. Analizę wyników przeprowadzono dla 13 z 15 pacjentów włączonych do badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana maksymalnej cystometrycznej pojemności pęcherza moczowego (publikacje: Buyse 1995, Buyse 1998 oraz Humblet 2015).

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE. Biorąc pod uwagę, brak pełnej i jasnej prezentacji wyników (brak analizy statystycznej niektórych wyników, brak przedstawienia pełnej charakterystyki uwzględnionej populacji) jakość badania ustalono na 5/8 pkt.

Do analizy wnioskodawcy, w ramach oceny komparatorów włączono:

- BTX-A: 9 badań prospektywnych (Schulte-Bauklah 2002, Riccobona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023) dotyczących dzieci z NDO wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa;
- leczenie chirurgiczne: 1 badanie prospektywne dotyczące dorosłych z NDO powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego (Chartier-Kastler 2000).

Z uwagi na heterogeniczność pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Przedstawiono zatem jakościowe zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych (szczegóły i wyniki w AKL AWA).

Ponadto uwzględniono dwa przeglądy systematyczne dotyczące oceny efektywności i bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji chorych (dzieci i dorośli) z neurogennym pęcherzem, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny (Guerra 2008 i Shen 2022). Jakość przeglądów oceniono wg skali AMSTAR 2 jako niską.

### *Skuteczność*

#### Buyse 1995

Po 4 mies. i 24 mies. od rozpoczęcia leczenia oksybutyniną 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 (+41%,  $p = 0,0091$ ) po 4 miesiącach i 214 ml (+87,4%,  $p < 0,01$ ) po 24 mies. leczenia dopęcherzowego. Ponadto po 4 miesiącach terapii obserwowano IS zmianę (wzrost) średniej podatności pęcherza z 2,5 ml/cm H<sub>2</sub>O na początku badania do 11,495 ml/cm H<sub>2</sub>O (+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 (brak epizodów nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniami) wśród 77% chorych, uprzednio nieskutecznie leczonych doustną oksybutyniną oraz pacjentów uprzednio nieleczonych.

#### Humblet 2015 – dane długoterminowe

Po 15 latach leczenia oksybutyniną (dane dla 10 chorych) raportowano m.in. zwiększenie pojemności pęcherza i redukcję ciśnienia napełnienia pęcherza. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełniania zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H<sub>2</sub>O, która uznawana jest za wartość bezpieczną wyniósł 90% (9/10 pacjentów).

#### Podsumowanie wyników BTX-A, leczenie chirurgiczne

Pojedyncza iniekcja BTX-A u dzieci związana była z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego wynoszącej od +13% do 163%, poprawy podatności pęcherza wynoszącej od +10% do +324% i redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza wynoszącej od -22,1% do -53%, w zależności od okresu obserwacji. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg moczowych.

Augmentacja pęcherza była związana 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 ramach wczesnych powikłań raportowano przypadki inercji jelita cienkiego (11,8% chorych), zakażeń układu moczowego (29% chorych).

#### Opracowania wtórne

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. 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.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Shen 2022, zastosowanie oksybutyniny podawanej dopęcherzowo stanowi potencjalną terapię u pacjentów z neurogeną 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.

### *Bezpieczeństwo*

#### 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 jednego 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.

#### Humblet 2015 – dane długoterminowe

Po 15 latach leczenia oksybutyniną (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.

#### ChPL

Działania niepożądane obserwowane w przypadku chlorowodoru oksybutyniny, takie jak suchość w jamie ustnej, senność i zaparcia, odzwierciedlają głównie typowe właściwości antycholinergiczne substancji czynnej. U dzieci długotrwale leczonych oksybutyniną dopęcherzowo obserwowano zwiększoną częstość występowania bezobjawowego bakteriomoczu i zakażeń dolnych dróg moczowych.

### *Ograniczenia*

Analiza efektywności oksybutyniny 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 badań RCT lub innych badań porównawczych oceniających efektywność leku w ocenianej populacji z wybranymi komparatorami.

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 oksybutyniny względem podania toksyny botulinowej A oraz leczenia chirurgicznego metodą augmentacji jelita.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.*

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

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

W oszacowaniach uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków i ich podania,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty świadczeń (okresowe cewnikowanie),
- koszty leczenia powikłań.

Zgodnie z oszacowaniami koszt stosowania chlorowodoru oksybutyniny we wnioskowanym wskazaniu

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

powiktań 0,98 vs 0,53 w przypadku toksyny botulinowej typu A i 0,60 w przypadku leczenia chirurgicznego).

Szacowany roczny koszt stosowania u 1 pacjenta z perspektywy NFZ wynosi ok.:

- [redacted] – oksybutynina,
- [redacted] – leczenie chirurgiczne,
- [redacted] – toksyna botulinowa typu A.

#### Ograniczenia

Do głównych ograniczeń przeprowadzonej analizy zalicza się niepewność danych wejściowych do modelu w zakresie [redacted]

Zwraca się również uwagę na niepewność wskazanych efektów zdrowotnych określonych na podstawie heterogenicznych badań dla wnioskowanej interwencji i komparatorów.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);**

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

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto produktu Vesoxx, przy której koszt stosowania wnioskowanej terapii nie przekracza kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku CER [redacted] wynosi [redacted]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w analizowanej populacji wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem udziałów rynkowych poszczególnych terapii. Na podstawie opinii eksperta ankietowanego przez Agencję wielkość populacji mieści się w zakresie 525-800 pacjentów, natomiast w odnalezionej holenderskiej decyzji refundacyjnej populację określono na 106 pacjentów.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Wariant maksymalny oszacowań własnych Agencji wskazuje na [REDAKTOWANE]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDAKTOWANE]

#### **Uwagi do programu lekowego**

Nie wskazano.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych (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).

Oszacowane oszczędności w wysokości ok. 159,39 mln zł rocznie umożliwią pokrycie kosztów związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.



## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Wytyczne zalecają stosowanie 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 PTUD 2021 wskazują, że przed wykonaniem augmentacji należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej.

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.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną holenderskiej organizacji Zorginstituut Nederland (ZIN) z 2021 r. 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.

W dostępnej dokumentacji ZIN 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Vesox (oxybutynini hydrochloridum) w ocenianym wskazaniu

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.03.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1195.2023.24.ELA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego B.73. „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2024 z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Raport nr OT.423.1.25.2024 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2024 z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”