

**Formularz zgłaszania uwag do  
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.1.25.2024
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Vesoxx (oxybutynini hydrochloridum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (ICD-10: N31)”

*Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

**1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)<sup>3</sup> – do wypełnienia w przypadku uwag do analiz weryfikacyjnej**

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 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.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

## DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

### A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

██

.....  
.....  
.....

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

.....  
██

.....  
.....  
.....

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

██

.....  
.....  
.....

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

██

.....  
.....  
.....

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

██

.....  
.....  
.....

**B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)**

- kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

**C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)**

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
  - 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
  - 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;

- 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
- 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1-3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

... Świadczenie usług prawnych (radca prawny) na rzecz Instytut Arcana sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie (przedsiębiorca prowadzący działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego) oraz klientów Instytutu Arcana sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie (w tym wnioskodawcy Farco-Pharma GmbH z siedzibą w Kolonii (Niemcy))

.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

...Pełnomocnik wnioskodawcy Farco-Pharma GmbH z siedzibą w Kolonii (Niemcy) w sprawie o objęcie refundacją leku Vesoxx, Oxybutynini hydrochloridum, Roztwór do podawania do pęcherza moczowego, 1 mg/ml, 100, amp.-strzyk. 10 ml. Świadczenie usług

prawnych (radca prawny) na rzecz Instytut Arcana sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie (przedsiębiorca prowadzący działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego) oraz klientów Instytutu Arcana sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie (w tym wnioskodawcy Farco-Pharma GmbH z siedzibą w Kolonii (Niemcy))

.....

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

...13 czerwca 2024 r. ....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

.....

(podpis osoby składającej deklarację)

## 2. Część II – Uwagi

### 1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna do całości dokumentu	<p>Wnioskodawca wskazuje, iż przedmiotowy wniosek dotyczy leczenia neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza (ang. <i>neurogenic detrusor overactivity</i>, NDO), stanowiącej oddzielną jednostkę chorobową. Wskazanie to nie jest tożsame z określeniami takimi jak pęcherz neurogenny oraz nadreaktywność pęcherza, które to stanowią pojęcia szersze niż przedmiotowe wskazanie dla Vesoxx.</p>
Rozdz. 3.4.2 s.30, Rozdz. 3.6 s.36, Tabela 33. s.63; Rozdz. 5.3.1. s.64; Rozdz. 5.4. s.66, Rozdz. 6.3. s.73, Rozdz.6.3.1. s.74, Rozdz.11 s.82,	<p><u>Dotyczy wskazanego w AWA komentarza odnośnie do dodatkowego komparatora – nadpęcherzowego odprowadzania moczu.</u></p> <p>Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż rozważenie jako potencjalnego komparatora metody chirurgicznej w postaci nadpęcherzowego odprowadzenia moczu nie znajduje uzasadnienia klinicznego. Zgodnie bowiem ze standardami leczenia NDO wskazana technologia nie jest elementem postępowania terapeutycznego, lecz jedną z metod opróżniania pęcherza moczowego, stanowiąc alternatywę dla czystego przerywanego cewnikowania (ang. <i>clean, intermitted catheterisation</i>, CIC). Wytyczne wskazują, iż nadpęcherzowe odprowadzanie moczu stanowi alternatywę dla CIC jedynie w ostateczności (np. brak możliwości cewnikowania (CIC), np. z powodu wad anatomicznych moczowodów) ze względu na duże ryzyko komplikacji. Wytyczne EAU 2024 w rekomendacji podkreślają konieczność unikania tej techniki odprowadzania moczu, tam, gdzie jest to możliwe (siła rekomendacji: wysoka). Wytyczne kanadyjskie CUA/PUC 2023 wskazują, podobnie jak wytyczne EAU 2024, iż jest to jedna z metod odprowadzania moczu (w przypadku braku możliwości zastosowania CIC) i stosowana jest w wyjątkowych przypadkach, gdy pacjent nie może skorzystać z metody czystego, przerywanego cewnikowania.</p> <p>A zatem, w świetle wytycznych zarówno CIC jak i nadpęcherzowe odprowadzanie moczu stanowią podstawę postępowania z chorym z NDO jedynie celem wydalenia moczu z pęcherza moczowego.</p> <p>Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL, produkt leczniczy VESOXX przeznaczony jest wyłącznie dla pacjentów stosujących CIC jako metodę odprowadzania moczu (ze względu na fakt, iż lek podaje się dopęcherzowo, podczas CIC), co tym samym wyklucza jako komparator inne postępowanie, nie wykorzystujące czystego, przerywanego cewnikowania jako metody odprowadzania moczu.</p> <p>Podsumowując, w świetle przedstawionego powyżej sposobu postępowania terapeutycznego w leczeniu NDO u dzieci nadpęcherzowe odprowadzenie moczu stanowi wyłącznie metodę odprowadzania moczu z pęcherza moczowego, a nie metodę</p>

	<p>aktywnego leczenia, zatem nie spełnia ono kryteriów adekwatnego komparatora dla VESOXX.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2 i 4.1.3.3 s.41, Rozdz. 4.3 s.54, Rozdz. 11 s.83-84.</p>	<p><u>Dotyczy ograniczeń związanych z małą liczbą dowodów naukowych dla dopęcherzowej oksybutyniny</u></p> <p>Produkt leczniczy VESOXX na terenie Unii Europejskiej otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 10a dyrektywy 2001/83/WE<sup>4</sup>, w oparciu o fakt, że substancja czynna (chlorowodorek oksybutyniny) produktu leczniczego cechuje się udowodnioną skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa od co najmniej dziesięciu lat („<i>well established use</i>”), stanowiąc tym samym technologię o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Na wnioskodawcy ciążył obowiązek przeprowadzenia przeglądu literatury naukowej celem udokumentowania ww. efektywności klinicznej leku.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano niespełna 30 badań z udziałem 524 chorych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dopęcherzowego chlorowodorku oksybutyniny w populacji szerszej niż wnioskowana, uwzględniającej pacjentów z NDO w różnym wieku i różnej etiologii. Wykazano skuteczność w różnych populacjach (dzieci/dorośli, osoby wcześniej niestosujące/oporne na doustne leki antycholinergiczne) oraz dla różnych postaci i stężeń leku (oksybutyniny), od rozpuszczonych, pokruszonych tabletek po gotowe, sterylne roztwory dostępne w ampulko-strzykawkach. Zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury badania naukowe dla oksybutyniny podawanej dopęcherzowo (OXYins) pod względem metodologicznym stanowiły zarówno randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe, jak i serie przypadków. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dopęcherzowym chlorowodorkiem oksybutyniny wykazano przy krótkotrwałym (kilka miesięcy), jak i długotrwałym stosowaniu leku (ok. 15 lat).</p> <p>W ramach przedłożonej analizy klinicznej ponownie przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa OXYins, identyfikując wszystkie 28 badań dotyczących zastosowania dopęcherzowej oksybutyniny w populacji pacjentów szerszej niż wnioskowana, uwzględniającej chorych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza w różnym wieku i różnej etiologii.</p> <p>Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego VESOXX zostało zawężone do populacji pediatrycznej (dzieci od 6 do 18 roku życia), u których nadreaktywność mięśnia wypieracza wynikała z powodu uszkodzenia (ang. <i>spinal cord injury</i>, SCI) lub rozszczepienia (ang. <i>spina bifida</i>, SB) kręgosłupa oraz fakt, iż nie wszystkie stosowane w badaniach stężenia OXYins odpowiadały stężeniu oksybutyniny dostępnej w produkcie</p>

<sup>4</sup> DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

lecniczym VESOXX, w ramach analizy głównej przedstawiono wyniki badań najbardziej zbliżonych zarówno pod względem populacji jak i interwencji stanowiącej przedmiot wniosku. Pozostałe zidentyfikowane w ramach przeglądu badań pozycje wraz z wynikami przedstawiono w ramach analizy dodatkowej w AKL. Niemniej jednak dane w nich przedstawione stanowią podstawę do wnioskowania o udowodnionej, ugruntowanej skuteczności leczenia i dobrym profilu terapeutycznym OXYins.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, iż leczenie oksybutyniną stosowaną dopęcherzowo jest leczeniem o ugruntowanej skuteczności i dobrze określonym profilu bezpieczeństwa.

Dotyczy uwagi odnośnie do niewielkiej liczebnie grupy chorych włączonych do badania/badań

Wnioskodawca przypomina, iż zarówno *spina bifida* jak również *spinal cord injury* stanowią choroby rzadkie (**Orphanet : Diseases**) stąd można się spodziewać, iż wielkość populacji włączanej do badań jest niewielka.

Dotyczy uwagi o braku wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z odległymi powikłaniami [konieczność dializowana pacjentów, przeszczep nerki] (wskazanej w Rozdz. 4.1.3.3. s.41)

W AKL w Tabeli 55 oraz Tabeli 56 zaprezentowano odległe wyniki leczenia dopęcherzową oksybutyniną dostępne w ramach publikacji *Humblet 2015*, po 15 latach leczenia. Autorzy ocenili m.in. wielkość nerek stosownie do wieku, występowanie odmiedniczkowego zapalenia nerek, występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego, obecność blizn nerkowych oraz wartość parametru GFR (ang. *globular filtration rate*), stanowiącego marker stopnia uszkodzenia nerek.

Przedstawione poniżej wyniki wskazują na wysoką skuteczność oksybutyniny dopęcherzowej w zakresie ochrony górnego piętra dróg moczowych (nerek). Wyniki scyntygrafii nerek nie zobrazowały istotnych odchyłań w zakresie wielkości i budowy nerek (występowanie ogniskowych blizn stwierdzono u 2 chorych). Średni wskaźnik GFR ( $\text{ml}/1.73 \text{ m}^3/\text{min}$ ) w momencie ostatniej obserwacji wynosił 90 (zakres: 70-107)  $\text{ml}/1.73 \text{ m}^3/\text{min}$  dla całej kohorty badanej, co daje podstawę, aby wnioskować o braku istotnej niewydolności nerek, a tym samym braku konieczności przeszczepienia nerek.



**Tabela 1. Odległe wyniki leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo w stężeniu 0,1%, Humblet 2015**

Nr	Wiek (przed T/post T)	Wielkość L/P nerki (mm)	Odmiedniczkowe zapalenie nerek (przed T/post T)	Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (przed T/post T)	Wyniki scyntygrafii nerek	GFR (po T)
1	0,33/14,81	100 / 86	1994 R/2006 R (kamienie w nerce)	L0, R0/bd	L79%, R21%, R* <sup>86</sup>	
2	1,16/13,88	74 /80	1993 R/ 1994 R/brak	L0, R0/bd	L34%, R46%, ** <sup>84</sup>	
3	1,66/13,94	98 /93	Brak/brak	L2, R2/ L1, R0	L30%, R 30%, <sup>107</sup> **	
4	3,32/17,94	91 /93	Brak/brak	L0, R0/bd	L38%, R 42%, <sup>99</sup> **	
5	4,03/18,03	102 /103	1992 (2) R/brak	L4, R4/L0, R1	L30%, R 30%, <sup>104</sup> **	
6	4,39/18,66	118 /n.o.	Brak/brak	L0/L0	L100%, ** <sup>80</sup>	
7	4,62/19,10	90 /n.o.	1990 (2) R/2010 R	L0, R0/bd	L66%, R34%, ** <sup>97</sup>	
8	8,09/19,30	88 /109	1991 (3)/ 2007 L	L3, R3/L0, R0	L21%, R 79%, * <sup>70</sup>	
9	9,99/24,81	80 /84	Brak/brak	L2, R2/L0, R1	L31%, R 49%, <sup>70</sup> **	
10	13,62/28,20	92 /94	Brak/brak	L1, R2/L0, R0	L43%, R 33%, <sup>76</sup> **	

\*stwierdzono obecność bliźni; \*\* nie stwierdzono obecności bliźni

**Dotyczy braku oceny jakości życia chorych podanych terapii OXYins w badaniu Buyse 1995 (wskazanej w Rozdziale 4.1.3.2. s.41)**

Wnioskodawca potwierdza, iż w badaniu Buyse 1995 nie oceniano jakości życia chorych poddanych terapii dopęcherzową oksybutyniną. Niemniej jednak tytułem uzupełnienia Wnioskodawca wskazuje, iż w rozdziale 10 AKL przedstawiono korzystne wyniki oceny wpływu terapii OXYins na jakość życia dorosłych chorych z NDO, z towarzyszącym nietrzymaniem moczu. W literaturze naukowej istnieją dowody wskazujące na istnienie korelacji pomiędzy nietrzymaniem moczu a jakością życia chorych. Biorąc pod uwagę, że zmniejszenie częstości nietrzymania moczu może stanowić dodatkową korzyść z zastosowania leku VESOXX, można spodziewać się poprawy jakości życia we wnioskowanej populacji.

**Dotyczy braku badań RCT porównujących efektywność kliniczną OXYins w ocenianej populacji w porównaniu z wybranymi komparatorami**

Biorąc pod uwagę znaczącą odmienną porównywanych opcji terapeutycznych (chlorowoderek oksybutyniny podawany przez pacjenta/opiekuna codziennie podczas cewnikowania (CIC), toksyna botulinowa typu A podawana co 6-9 miesięcy w postaci iniekcji do mięśnia wypieracza, interwencja chirurgiczna polegająca na powiększeniu pojemności pęcherza stosowana jednorazowo) zaprojektowanie i przeprowadzenie badania porównującego ww. interwencje byłoby niezwykle trudne z medycznego i etycznego punktu widzenia. Już samo włączenie

chorych do badania porównującego dwie metody leczenia o różnym stopniu inwazyjności wydaje się problematyczne i może wzbudzać kontrowersje, biorąc pod uwagę, iż technologie wskazane tutaj jako komparatory w przeciwieństwie do VESOXX to technologie wymagające ogólnej anestezji i późniejszej hospitalizacji.

Należy pamiętać, iż zastosowanie toksyny botulinowej jak również zabiegi chirurgiczne obarczone są większym ryzykiem powikłań, stąd zgodnie z wytycznymi pozycjonowane są na różnych etapach ścieżki terapeutycznej (po nieskuteczności wcześniejszej [mniej inwazyjnej] terapii).

Warto również podkreślić, iż pomimo tego, że celem wszystkich wskazanych terapii jest zmniejszenie ciśnienia wypieracza, poprawa pojemności pęcherza, a tym samym ochrona górnych partii układu moczowego (nerek) przed uszkodzeniem, to wnioskowanie porównawcze byłoby znacząco utrudnione. Wynika to z wielu czynników, takich, jak: odmienna forma podania, inny sposób działania oraz inny oczekiwany czas/ szybkość działania, czy określenie czasu trwania badania oraz punktów końcowych do porównania mi.in w zakresie bezpieczeństwa.

Podsumowując, ze względu na fakt, iż porównywane interwencje cechuje duża odmienność, przeprowadzenie badania RCT porównującego ich skuteczność i bezpieczeństwo wydaje się niemożliwe.

Dotyczy istotnej heterogeniczności klinicznej tj. istotnych różnic w zakresie populacji chorych włączonych do badań, różnic w okresie trwania leczenia/obserwacji, jak również częściowego braku spójności ocenianych punktów końcowych, które doprowadziły do odstąpienia od porównawczej analizy ocenianej OXYins względem podania toksyny botulinowej A oraz leczenia chirurgicznego metoda augmentacji jelita.

Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko, dotyczące zasadności odstąpienia od wnioskowania porównawczego w zakresie terapii będących przedmiotem analiz ze względu na wskazaną istotną heterogeniczność kliniczną badań włączonych do porównania.

Przeprowadzona analiza homogeniczności badań wskazała na występowanie istotnych różnic w zakresie charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań. Co więcej, w zidentyfikowanych badaniach sposób przedstawienia danych z zakresu skuteczności np. dla maksymalnej pojemności pęcherza lub maksymalnego ciśnienia pęcherza wyrażony został jako procentowa zmiana w czasie w stosunku do wartości wyjściowej, gdzie jednocześnie wartość początkowa uzależniona jest np. od wieku lub stanu chorego w momencie rozpoczęcia terapii. Zatem porównywanie dwóch heterogennych pod względem cech populacji grup chorych (np. względem istotnych cech mogących wpłynąć na wynik np. wieku, wyjściowej pojemności pęcherza) będzie obarczone błędem.

Stąd, Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż jedyne możliwe wnioskowanie dotyczy faktu, iż wszystkie ujęte w analizach

	<p>interwencje cechują się skutecznością, natomiast biorąc pod uwagę istotne wyjściowe różnice w zakresie cech populacji włączonej do badań oraz inny sposób działania interwencji niemożliwe jest wiarygodne wyciągnięcie wniosków odnoszące się do przewagi jednej technologii nad drugą.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. s.64; Tabela 42. s. 73; Rozdz. 6.3.1. s. 75; Rozdz. 6.4. s. 77; Rozdz. 11. s. 84 i 85</p>	<p><u>Dotyczy wskazanej przez Agencję niepewności w zakresie przewidywanego kosztu toksyny botulinowej typu A</u></p> <p>Należy podkreślić, iż wskazana przez Agencję różnica kosztów wynikająca z rozliczenia kosztu toksyny botulinowej w ramach innej grupy JGP jest niewielka (&lt;10% po uwzględnieniu kosztu leku). W ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy wrażliwości testowane były scenariusze dotyczące zmiany kosztów na poziomie 10%. Uzyskane wyniki nie wpłynęły znacząco na wyniki analizy ekonomicznej i nie zmieniły płynącego z jej wyników wnioskowania. Wyznaczony przez Agencję wpływ ww. parametru na wyniki BIA jest znikomy (&lt;2%).</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. s. 64; Rozdz. 6.3.1. s. 75</p>	<p><u>Dotyczy komentarza na temat braku testowania alternatywnych dawek w ramach analizy wrażliwości</u></p> <p>Wartości alternatywne dawek wnioskowanej technologii zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości w AE i BIA (scenariusze 7 i 8, w tym wskazana przez Agencję dawka zaczerpnięta z ChPL została przetestowana w ramach przedłożonej analizy wrażliwości w scenariuszu 8). Sugerowane przez Agencję uwzględnienie maksymalnej dawki u wszystkich pacjentów z populacji docelowej wydaje się być scenariuszem nierealnym zważywszy, że zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL produktu VESOXX w odniesieniu do dzieci w wieku 6-12 lat wskazano, iż „Należy wybrać najmniejszą skuteczną dawkę”.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. s. 64; Rozdz. 11. s. 84</p>	<p><u>Dotyczy efektów zdrowotnych zastosowanych w analizie ekonomicznej przewidywanych na podstawie zestawienia różnych badań dla wnioskowanej interwencji i komparatorów.</u></p> <p>Należy podkreślić, iż z racji dużej odmienności porównywanych opcji terapeutycznych (chlorowodorek oksybutyniny podawany przez pacjenta/opiekuna codziennie podczas cewnikowania (CIC), toksyna botulinowa typu A podawana co 6-9 miesięcy w postaci iniekcji do mięśnia wypieracza oraz interwencja chirurgiczna polegająca na augmentacji pęcherza moczowego jelitem bądź autoaugmentacji) przeprowadzenie badania porównującego ww. interwencje byłoby niezwykle trudne z medycznego i etycznego punktu widzenia. O ile nadrzędnym celem wszystkich ww. terapii jest ochrona górnych dróg moczowych i nerek przed ich uszkodzeniem wynikającym z dysfunkcji pęcherza oraz mechanizmu zwieraczowego, to terapie te stosowane są na różnych etapach ścieżki terapeutycznej a sposób ich działania, droga prowadząca do osiągnięcia tego celu, a także sposób i czas oceny skuteczności omawianych terapii, a tym samym oceniane</p>

	<p>w próbach klinicznych punkty końcowe są zróżnicowane. Biorąc pod uwagę powyższe, a także dostępne dane kliniczne w analizie ekonomicznej, przedstawiono efekt zdrowotny wspólny dla interwencji ocenianej i komparatorów.</p>
<p>Rozdz. 6.1.2 s. 67 i s. 68.</p>	<p><u>Dotyczy wskazanej przez Agencję definicji populacji docelowej</u></p> <p>Definicja populacji docelowej wskazanej przez Agencję w odniesieniu do analizy wpływu na budżet jest nieprawidłowa, gdyż w AWA wskazano, że „Populację docelową stanowią pacjenci pediatryczni w wieku od 6 do 18 lat z neurogeną nadreaktywnością wypieracza (powstałą w wyniku urazu lub wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa) [...]”. W ramach przedłożonych analiz (w tym analizy wpływu na budżet) wnioskowaną populację stanowią dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Powyższa kwestia była już szczegółowo wyjaśniana w ramach przedłożonego uprzednio uzupełnienia (odpowieź na pismo dot. minimalnych wymagań).</p>
<p>Tabela 42. s. 73, Rozdz. 6.3.1. s. 74; Rozdz. 6.4. s. 77; Rozdz. 11. s. 84</p>	<p><u>Dotyczy wątpliwości Agencji odnośnie do uzasadnienia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej</u></p> <p>W komentarzu do oceny uzasadnienia liczebności populacji docelowej Agencja podkreśla, iż w oszacowaniu wykorzystano opinie ekspertów klinicznych, uznając je dalej za istotne ograniczenie analizy. Uzasadnienie takiego podejścia zostało przedstawione w przedłożonej analizie wpływu na budżet: wynika ono z braku publicznie dostępnych danych epidemiologicznych korespondujących z polską praktyką kliniczną leczenia rozważanej jednostki chorobowej. Potwierdzeniem takiego stanu rzeczy jest również niniejsza Analiza Weryfikacyjna, w której Agencja cytuje dane epidemiologiczne odnalezione podczas prac nad przedłożonym raportem HTA oraz przyznaje, iż również w oparciu o zaprezentowane w AWA dane NFZ „nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej”. Z powyższego płynie zatem wniosek, iż brakuje opublikowanych polskich danych epidemiologicznych, stąd Wnioskodawca posłużył się najlepszymi dostępnymi danymi pochodzącymi z polskiej praktyki klinicznej.</p>
<p>Tabela 42. s. 73; Rozdz. 6.3.1. s. 74 i 75; Rozdz. 6.4. s. 77; Rozdz. 11. s. 84</p>	<p><u>Dotyczy wątpliwości Agencji w zakresie przyjętych udziałów poszczególnych terapii stosowanych w populacji docelowej</u></p> <p>Agencja wskazuje na niepewność wynikającą z uwzględnienia opinii ekspertów w kalkulacjach udziałów poszczególnych terapii stosowanych w rozważanej populacji. Równocześnie jednak w Analizie Weryfikacyjnej brak opublikowanych źródeł danych,</p>

	<p>które mogłyby być uznane za bardziej wiarygodne względem zastosowanych w przedłożonej analizie. Agencja przytacza alternatywne wartości wskazane przez 2 innych ekspertów klinicznych, a w swoich obliczeniach uwzględnia wartości pochodzące od jednego z nich.</p> <p>Wątpliwości Agencji wywołało także uwzględnienie w przeprowadzonych kalkulacjach zastosowania kolejnych terapii doustnych (Agencja wskazuje na ryzyko podwójnego wykluczenia pacjentów). Należy podkreślić, iż w przedłożonych oszacowaniach nie doszło do podwójnego wykluczenia chorych. Jak wskazywano w analizie wpływu na budżet, w rozważanej populacji chorych brakuje dostępnych refundowanych skutecznych i bezpiecznych metod leczenia. W takiej sytuacji, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przypadku braku kontroli NDO po zastosowaniu jednej terapii, pacjenci stosują kolejne dostępne (choć nier refundowane), możliwie najmniej inwazyjne opcje terapeutyczne. Podobnie rzecz się ma w przypadku wystąpienia nietolerowalnych działań niepożądanych. Podsumowując zatem należy wskazać, iż z powodu niezaspokojonej potrzeby w zakresie finansowanych ze środków publicznych skutecznych i bezpiecznych terapii, dzieci w wieku 6-18 lat z NDO wynikającą z SCI lub SB stosują kolejne, możliwie najmniej inwazyjne opcje terapeutyczne. Jak podkreślano w przedłożonych analizach, refundowane w Polsce leczenie chirurgiczne traktowane jest jako ostateczność, gdyż wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań chirurgicznych i metabolicznych, a także wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego (Biardeau X. et al. 2016).</p>
Rozdz. 6.3.3. s. 76-77, Rozdz. 6.3.1 s. 75	<p><u>Dotyczy założeń i wyników obliczeń własnych Agencji prezentowanych w rozdziale 6.3.3 AWA</u></p> <p>W odniesieniu do wykonanych przez Agencję obliczeń Wnioskodawca pragnie podnieść kilka istotnych kwestii:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Uzasadnienie obliczeń Agencji i uzyskana wielkość populacji:</b> Agencja wskazuje, że przyczyną wykonania obliczeń własnych są wątpliwości dotyczące liczebności i udziałów terapii wyznaczonych w pierwotnie przedłożonych analizach, podkreślając, że istotnym ograniczeniem zastosowanych pierwotnie wartości jest oparcie ich na opiniach ekspertów (strona 75 AWA). Równocześnie, obliczenia Agencji zostały oparte na opinii jednego eksperta klinicznego. Ponadto, liczebność populacji uzyskana w obu wariantach oszacowań analityków Agencji budzi wątpliwości szczególnie biorąc pod uwagę, że obydwie rozważane jednostki chorobowe stanowiące przyczynę rozważanej neurogennej nadreaktywności wypieracza tj. uszkodzenie kręgosłupa (SCI) i rozszczepienie kręgosłupa (SB) stanowią choroby rzadkie (<a href="https://www.orpha.net/en/disease">https://www.orpha.net/en/disease</a>).</li></ol>

2. **Maksymalizacja udziałów terapii stanowiących komparatory:** wykluczenie przez Agencję zastosowania przez pacjentów z populacji docelowej kolejnych doustnych terapii spowodowało nadmierną maksymalizację udziałów technologii porównywanych. Przykładem może być tu toksyna botulinowa stosowana w ramach hospitalizacji. Zgodnie ze Statystykami NFZ w 2022 r. procedura wskazana przez jednego z ekspertów w ramach AWA jako odpowiednia do rozliczenia takich zabiegów była wykonana od >2 do >8 razy rzadziej niż wynikałoby to z liczebności pacjentów wyznaczonych przez analityków Agencji.
3. **Maksymalizacja przejęcia udziałów komparatorów przez wnioskowaną technologię:** w swoich obliczeniach Agencja zrezygnowała z uwzględnionego pierwotnie stopniowego przejęcia przez wnioskowaną technologię udziałów w rynku od komparatorów. Biorąc powyższe pod uwagę oraz zastosowane przez Agencję znaczące podniesienie udziałów technologii opcjonalnych (pkt 2.) doszło do maksymalizacji przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię już od pierwszego roku jej wejścia do programu lekowego. Przyjęte przez Agencję założenia budzą duże wątpliwości szczególnie w kontekście dotychczasowego przebiegu programu lekowego B.73. zaprezentowanego w Tabeli 7 AWA, zawierającej roczne liczebności pacjentów w ww. programie (10 pacjentów w 2015 r., przez maksymalnie 69 pacjentów w 2017 r. do 9-13 pacjentów w latach 2021-2023).
4. **Forma przedstawienia wyników obliczeń własnych Agencji:** należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyników obliczeń Agencji przedstawionych w Tabeli 44. AWA. Wnioskodawca pragnie podkreślić, iż zaprezentowane wyniki przedstawiają wyłącznie dodatkowe koszty związane z zastosowaniem wnioskowanej terapii (przy uwzględnieniu założeń budzących ww. wątpliwości) bez uwzględnienia faktu przejęcia przez nią części udziałów aktualnie stosowanych terapii. Prezentowane wartości nie stanowią zatem ocenianego w rozdziale 6 AWA wpływu na budżet.

Wnioskodawca pragnie jednak podkreślić, iż rozumie potencjalne niepewności dotyczące wielkości wnioskowanej populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego z udziałem produktu leczniczego VESOXX i wyraża otwartość na wypracowanie rozwiązań pozwalających na zapewnienie dzieciom z NDO w Polsce dostępu do tej skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, której działanie stanowić będzie ochronę przed uszkodzeniem nerek i przyczyni się do poprawy jakości życia pacjentów.

Tabela 46. s. 86	<p><u>Dotyczy wątpliwości Agencji co do uzupełnienia niezgodności analiz względem wymagań minimalnych w zakresie stosowania terapii skojarzonych doustnej i dopecherzowej</u></p> <p>W odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia minimalnych wymagań wnioskodawca przedstawił obszernie wyjaśnienia odnoszące się do poruszonej kwestii. Wynika z nich wyraźnie, że ani przytoczone wytyczne polskie (PTUD 2021) ani wytyczne europejskie (EAU 2024) nie wskazują na stosowanie wspomnianego powyżej leczenia skojarzonego w pediatrycznej populacji pacjentów z NDO.</p>
------------------	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## 1) Uwagi do analiz wnioskodawcy

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.



## Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

### Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkowało nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

- Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
  - 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
  - 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
  - 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
  - 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
  - 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.