



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 010 12

2020051258

Datum 18 januari 2021
Betreft GVS beoordeling oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®)

Onze referentie
2020051258

Geachte mevrouw van Ark,

In uw brief van 10 november 2020 (CIBG-20-1121) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) 1 mg/ml onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Het Zorginstituut beantwoordt uw vraag op basis van een beperkte toets. De overwegingen treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Vesolox® is beschikbaar als voorgevulde spuit van 10 ml met 1 mg/ml oxybutyninehydrochloride. Daarnaast bevat de oplossing de volgende hulpstof met bekend effect: natrium 3,53 mg/ml.

Vesolox® is geïndiceerd voor de onderdrukking van detrusor-overactiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen door schone intermitterende katheterisatie, niet adequaat behandeld met orale anticholinergica.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS.

Conclusie plaatsing op bijlage 1B

In 2016 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat de apothekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie wanneer patiënten niet uitkomen met andere medicamenteuze of minimaal invasieve behandeling. Oxybutynine blaasvloeistof is in Nederland beschikbaar als apothekbereiding in de sterktes 0,1 mg/ml in 50 ml, 0,2 mg/ml in 50 ml en 1 mg/ml in 10 ml.

Oxybutynine intravesicale oplossing 1mg/ml (Vesolox®) is geregistreerd op basis van *well established use*. Dat wil zeggen dat de registratie-autoriteit de effectiviteit heeft beoordeeld op basis van intensief literatuuronderzoek en huidige Europese behandelrichtlijnen. Het is bij *well established use* beoordelingen niet noodzakelijk dat de aanvrager nieuwe klinische onderzoeken indient. Als nieuw klinisch onderzoek ontbreekt, doet de registratieautoriteit de beoordeling op basis

van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. De indicatie van Vesolox® is beperkter dan de indicatie waarvoor het Zorginstituut oxybutynine blaasvloeistof als rationele farmacotherapie heeft aangemerkt.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Op grond van bovenstaande overwegingen komt oxybutynine intravesicale oplossing in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Datum
18 januari 2021

Onze referentie
2020051258

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat het jaarlijks gaat om 106 patiënten. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De totale kosten voor Vesolox® worden daarmee geschat op €1,9 miljoen per jaar. Wanneer rekening wordt gehouden met de substitutie van de apotheekbereiding komen de jaarlijkse meerkosten uit op €0,7 miljoen.

Advies van Zorginstituut Nederland

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) 1mg/ml op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De totale kosten voor Vesolox® worden geschat op €1,9 miljoen per jaar. Wanneer rekening wordt gehouden met de substitutie van de apotheekbereiding komen de jaarlijkse meerkosten uit op €0,7 miljoen.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 18 december 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020024209
Volgnummer	2020049595
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
- 3.3 Beoordeling budget impact analyse—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—11

4 Conclusie plaatsing in GVS—13

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 10 november 2020 (CIBG-20-1121) verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®).

1.1 Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®)

Samenstelling^[1]

Eén ml oplossing bevat 1 mg oxybutyninehydrochloride. Vesolox® is beschikbaar als voorgevulde spuit van 10 ml. Daarnaast bevat de oplossing de volgende hulpstof met bekend effect: natrium 3,53 mg/ml.

Geregistreerde indicatie^[1]

Vesolox® is geïndiceerd voor de onderdrukking van detrusor-overactiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen door schone intermitterende katheterisatie, niet adequaat behandeld met orale anticholinergica.

Dosering^[1]

De initiële dosis zal worden aangepast door een neuro-uroloog, onder nauwlettende urodynamische controle. Het dosisschema is individueel bepaald, omdat er tussen verschillende personen grote verschillen bestaan in blaasdruk en in de dosis die nodig is om neurogene overactiviteit van de detrusor te verbeteren.

Individuele doseringen worden toegepast om de urodynamische parameters voldoende te controleren (maximale detrusordruk <40 cm H₂O), met als streven volledige remming van een neurogene overactiviteit van de detrusor.

De doseringsadviezen in onderstaande tabel zijn berekend op basis van de percentielen van het lichaamsgewicht van de verschillende leeftijdsgroepen.

Leeftijdsgroep	Leeftijd	Aanbevolen dagelijkse startdosis	Aanbevolen totale dagelijkse dosis
Kinderen	6-12 jaar	2 mg	2-30 mg
Adolescenten	12-18 jaar	10 mg	10-40 mg
Volwassenen	19-65 jaar	10 mg	10-40 mg
Ouderen	vanaf 65 jaar	10 mg	10-30 mg

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

In de Multidisciplinaire Richtlijn Neurogene blaas (2012, 2015) staat vermeld dat intravesicale toediening van anticholinergica een alternatief kan zijn voor patiënten, waaronder kinderen, die onvoldoende reageren op orale anticholinergica of bijwerkingen hebben.^[2, 3] Toediening geschiedt via een katheter. Bijwerkingen bij intravesicale toediening zijn minder, maar kunnen nog steeds optreden. Intermitterende katheterisatie (IC) is de standaard behandeling voor patiënten die niet in staat zijn om hun blaas spontaan en volledig te legen. Wanneer voor zelfkatheterisatie gekozen wordt moeten zij hiertoe lichamelijk en cognitief in staat zijn. Intravesicale toediening van oxybutynine wordt voornamelijk toegepast bij patiënten die al gebruik maken van (schone) intermitterende katheterisatie.

De werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie heeft in 2015 een standpunt geformuleerd over de apotheekbereiding intravesicaal oxybutynine ter aanvulling van de huidige richtlijn.^[4] In aanmerking komen volwassenen met neurogene of niet-neurogene (idiopathische) overactieve blaas die niet goed reageren op de bestaande behandeling vanwege ontbreken van effect of door het optreden van hinderlijke bijwerkingen.

De werkgroep Kinderurologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie heeft omstreeks april 2015 een standpunt ingenomen over de indicaties om kinderen te behandelen met de apotheekbereiding intravesicale oxybutynine.^[5] Die zijn: kinderen met overactieve blaas op basis van een neurologische of aanverwante oorzaak die leidt tot intravesicale drukken >30 cm H₂O, kinderen met therapieresistente incontinentie die een hoger dan oraal veilige dosis nodig hebben en kinderen die bijwerkingen hebben. Voorwaarde is dat het kind een aandoening heeft waarvoor intermitterend katheteriseren noodzakelijk is.

In 2016 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat de apotheekbereiding oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie wanneer patiënten niet uitkomen met andere medicamenteuze of minimaal invasieve behandeling.^[6] Oxybutynine blaasvloeistof is in Nederland beschikbaar als doorgeleverde bereiding in de sterktes 0,1 mg/ml in 50 ml, 0,2 mg/ml in 50 ml en 1 mg/ml in 10 ml. In 2018 is oxybutynine intravesicale oplossing 1 mg/ml door de EMA toegelaten op de markt als geregistreerd product onder de naam Vesolox®. De indicatie van dit geneesmiddel is nauwer dan de indicatie waarvoor het Zorginstituut oxybutynine blaasvloeistof als rationele farmacotherapie heeft aangemerkt.

Apotheekbereidingen zijn niet opgenomen in het GVS. Er is geen ander geneesmiddel opgenomen in het GVS, waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst.

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid
Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A
Op grond van bovenstaande kan oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) niet worden geplaatst op bijlage 1A.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) is geregistreerd op basis van *well established use*.^[7] In Europa is oxybutynine als blaasvloeistof beschikbaar sinds 1991. Oxybutynine intravesicale oplossing heeft in de behandelrichtlijn een plaats als tweedelijns behandeling bij patiënten die onvoldoende reageren op orale anticholinergica of bijwerkingen hebben. Daarnaast maken patiënten die in aanmerking komen voor Vesolox® reeds gebruik van schone intermitterende katheterisatie.

In een gerandomiseerde, gecontroleerde, open label, multicenter trial is intravesicaal oxybutynine vergeleken met oraal toegediende oxybutynine.^[8] Het doel van de studie was om de superioriteit aan te tonen van intravesicale ten opzichte van orale toediening van oxybutynine, met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid. In deze studie zijn 35 volwassen patiënten (18-70 jaar) geïnccludeerd met urodynamisch bevestigde neurogene detrusor overactiviteit (neurogene blaas) en minimaal 6 weken ervaring met schone intermitterende katheterisatie.

Het intravesicaal toegediende preparaat is bereid met oxybutynine die geregistreerd is door Grachtenhaus Apotheke (oxybutynine 0,1% Grachtenhaus®; later overgenomen door Farco pharma, de huidige registratiehouder van Vesolox®). In de studie werd oxybutynine blaasvloeistof driemaal daags toegediend in een volume van 10 ml (30 mg oxybutynine/dag). De vergelijkende behandeling was tabletten met 5 mg oxybutynine hydrochloride driemaal daags (15 mg oxybutynine hydrochloride/dag). De primaire uitkomstmaat was het verschil in maximale blaascapaciteit tussen baseline en dag 28.

Gunstige effecten

De primaire uitkomstmaat in de gerandomiseerde studie bij volwassen patiënten, verandering van de maximale blaascapaciteit, was groter (gunstiger) bij de intravesicaal behandelde groep dan de oraal behandelde groep en statistisch significant.^[8] De veranderingen in secundaire urodynamische parameters, klinische parameters en kwaliteit van leven waren niet statistisch significant verschillend tussen de behandelarmen. In lijn hiermee zijn overigens twee observationele studies bij kinderen met neurogene blaas (totaal 54 patiënten), waarin behandeling met intravesicale oxybutynine gepaard ging met verbetering op urodynamische parameters en continentie, en slechts enkele, niet ernstige, bijwerkingen.^[9, 10]

In het registratieproces van Vesolox® is door de EMA gebruik gemaakt van alle beschikbare studies met betrekking tot de effectiviteit van intravesicaal oxybutynine, ongeacht studiedesign. In de PAR staat beschreven dat hoewel de resultaten van de individuele studies zeer uiteenlopend waren, aangenomen kan worden dat er een effect van intravesicale oxybutynine op urodynamische paramaters is. Dit geldt zowel voor gebruik op korte termijn als op gebruik op lange termijn (tot aan 15 jaar).^[7]

De NVU heeft aangegeven dat de dosering van oxybutynine als blaasvloeistof tweemaal daags 10 mg/50 ml is. Dat komt neer op een dosering van 20 mg per dag. De dosering in de studie van Schröder et al. was 30 mg per dag. Deze dosis valt binnen de dosis range die wordt aangegeven in de SmPC van Vesolox®.

Ongunstige effecten

In de gerandomiseerde studie traden bijwerkingen traden op bij 55,6% en 82,4% van de patiënten die respectievelijk intravesicale en orale oxybutynine kregen.^[8] Het totaal aantal bijwerkingen was drie keer hoger in de oraal behandelde groep (81 vs. 27). De oraal behandelde patiënten hadden in totaal meer anticholinergische bijwerkingen dan de intravesicaal behandelde (gastro-intestinaal, cardiovasculair, met betrekking tot het gezichtsvermogen en het centraal zenuwstelsel, en psychisch), maar intravesicaal behandelde patiënten hadden meer anticholinergische bijwerkingen in de nieren en urinewegen.

In de SmPC van Vesolox® staat vermeld dat bijwerkingen die worden waargenomen met oxybutyninehydrochloride, zoals droge mond, somnolentie en constipatie, weerspiegelen hoofdzakelijk de typische anticholinerge eigenschappen van de werkzame stof.^[1] Specifiek wordt vermeld dat kinderen gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van het product, met name voor bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel en psychiatrische bijwerkingen. Daarnaast wordt een breed spectrum van bijwerkingen vermeld waarvan bekend is dat ze verband houden met anticholinerge therapie, maar die niet zijn waargenomen bij intravesicaal gebruik van oxybutynine tijdens klinische onderzoeken. Intravesicaal toegediende oxybutynine gaat mogelijk gepaard met minder bijwerkingen dan orale toediening.

Conclusie:

Oxybutynine intravesicale oplossing is geregistreerd op basis van *well established use*. In Europa is oxybutynine als blaasvloeistof beschikbaar sinds 1991. Er is bewijs uit één RCT dat intravesicale oxybutynine de maximale blaascapaciteit significant doet toenemen ten opzichte van orale oxybutynine. Uit de beschikbare literatuur kan worden aangenomen dat er een effect van intravesicale oxybutynine op urodynamische parameters is. Dit geldt zowel voor gebruik op korte termijn als voor gebruik op lange termijn (tot aan 15 jaar).

Oxybutynine intravesicale oplossing is opgenomen in de Richtlijn Neurogene blaas als tweedelijns behandeling bij patiënten die onvoldoende reageren op orale anticholinergica of bijwerkingen hebben. In 2016 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat oxybutynine blaasvloeistof bij de behandeling van neurogene blaas kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie wanneer patiënten niet uitkomen met andere medicamenteuze of minimaal invasieve behandeling.

Daarnaast is het aannemelijk dat behandeling met intravesicale oxybutynine gepaard gaat met minder bijwerkingen ten opzichte van orale toediening. Er zijn geen veiligheidsissues gemeld. De dosering in de studie van Schröder et al. valt binnen de dosis range die wordt aangegeven in de SmPC van Vesolox®. In observationele studies bij kinderen met neurogene blaas, liet behandeling met intravesicale oxybutynine verbetering zien op urodynamische parameters en continentie, en kwamen slechts enkele, niet ernstige, bijwerkingen voor.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een vrijstelling verleend.

3.3 Beoordeling budget impact analyse

Conclusie:

Het Zorginstituut schat in dat het jaarlijks gaat om 106 patiënten. De totale kosten voor Vesolox® worden daarmee geschat op €1,9 miljoen per jaar, dus zo ook in het

derde jaar na opname van Vesolox® op lijst 1B van het GVS. Wanneer rekening wordt gehouden met de substitutie van de apotheekbereiding komen de jaarlijkse meerkosten uit op €0,7 miljoen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox®) kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De totale kosten voor Vesolox® worden daarmee geschat op €1,9 miljoen per jaar. Wanneer rekening wordt gehouden met de substitutie van de apotheekbereiding komen de jaarlijkse meerkosten uit op €0,7 miljoen.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Oxybutynine intravesicale oplossing is geregistreerd op basis van *well established use* en is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Oxybutynine intravesicale oplossing kan op bijlage 1B worden geplaatst. Het heeft een plaats als tweedelijns behandeling bij patiënten met neurogene blaas die onvoldoende uitkomen met orale anticholinergica of bijwerkingen hebben en reeds gebruik maken van schone intermitterende katheterisatie.

Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De totale kosten voor Vesolox® worden daarmee geschat op €1,9 miljoen per jaar. Wanneer rekening wordt gehouden met de substitutie van de apotheekbereiding komen de jaarlijkse meerkosten uit op €0,7 miljoen.

5 Literatuur

1. SmPC Oxybutynine intravesicale oplossing (Vesolox).
2. Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Richtlijn Neurogene blaas. 2012.
3. van Asbeck FWA. Richtlijn Neurogene blaas. Nederlands Tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde 2015.
4. Nederlandse Vereniging voor Urologie - Werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie. Standpunt rationale voor gebruik van intravesicale oxybutynine bij volwassenen. 2015.
5. Nederlandse Vereniging voor Urologie - Werkgroep Kinderurologie. Standpunt rationale voor gebruik van intravesicale oxybutynine bij kinderen. 2015.
6. Zorginstituut Nederland. Beoordeling oxybutynine blaasvloeistof. 2016.
7. CBG. Public Assessment Report (PAR) Vesolox. 2019.
8. Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 582-8.
9. Amark P, Bussman G and Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. *Eur Urol* 1998; 34: 148-53.
10. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160: 892-6.



Budgetimpactanalyse van oxybutynine (Vesolox®) voor de behandeling van patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen door schone intermitterende katheterisatie, die niet adequaat kunnen worden behandeld met orale anticholinergica.

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 25 november 2020
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2020037456
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Farco-Pharma GmbH

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van oxybutynine (Vesolox®) voor de behandeling van patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die h | 25 november 2020

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van oxybutynine (Vesolox®) voor de behandeling van patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die h | 25 november 2020

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als oxybutynine (Vesolox®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Deze budgetimpactanalyse (BIA) is opgesteld ten behoeve van een farmaco-economische (FE) vrijstellingsaanvraag. Het Zorginstituut hanteert een grenswaarde van €10 miljoen voor het uitvoeren van een FE-analyse.

1.1 Geregistreerde indicatie

Oxybutynine (Vesolox®) is geregistreerd voor 'de behandeling van patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen door schone intermitterende katheterisatie, die niet adequaat kan worden behandeld met orale anticholinergica.'¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Neurogene detrusoroveractiviteit (NDO, ook wel overactieve blaas genoemd) ontstaat door schade aan de zenuwcontrole van de lage urinewegen. Het doel van behandeling bij NDO is behoud van nierfunctie, verbetering van urine continentie, verbetering van blaaslediging en optimalisatie van kwaliteit van leven. De behandeling wordt beschreven in de multidisciplinaire richtlijn Neurogene blaas.²

Er zijn verschillende conservatieve behandelingen (bijvoorbeeld blaascomprestechnieken, fysiotherapie) en medicamenteuze therapie. Volgens de Richtlijn neurogene blaas bestaat er nog geen optimaal medicament tegen NDO. Anticholinergica worden het meest voorgeschreven, waaronder middelen die niet geregistreerd zijn voor neurogene blaas. Oxybutynine chloride en tolterodine tartraat zijn geaccepteerde en effectieve behandelingen.

In de huidige richtlijn Neurogene blaas staat vermeld dat intravesicale toediening van anticholinergica een alternatief kan zijn voor patiënten, waaronder kinderen, die onvoldoende reageren op orale anticholinergica of bijwerkingen hebben. Toediening geschiedt via een katheter. Er bestaat reeds ruime ervaring met intravesicaal oxybutynine in deze patiëntenpopulatie op basis van de doorgeleverde bereiding oxybutynine blaasspoeling. In de BIA zal hiernaar gerefereerd worden als 'oxybutynine apotheekbereiding'.

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met Vesolox® worden op dit moment dus behandeld met de apotheekbereiding van intravesicaal oxybutynine.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) heeft ongeveer 15% van de bevolking overactieve blaas, waarbij een zeer gering percentage intravesicale oxybutynine nodig heeft.³

Het Zorginstituut kiest ervoor om het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor Vesolox® te schatten op basis van gegevens uit de GIP databank.⁴ Op dit moment worden patiënten namelijk behandeld met de apotheekbereiding van intravesicale oxybutynine. Wanneer dus in kaart kan worden gebracht hoeveel patiënten dit zijn, kan dit gebruikt worden om in te schatten hoeveel patiënten in aanmerking komen voor Vesolox®. De enige kanttekening die hierbij moet worden gemaakt is dat Vesolox® specifiek geregistreerd is voor patiënten met NDO als gevolg van ruggenmerg letsel of spina bifida. De apotheekbereiding is echter ook beschikbaar voor patiënten met idiopatische (in plaats van neurogene) overactieve blaas. Het is op dit moment niet mogelijk om deze twee groepen uit elkaar te halen; het Zorginstituut baseert de berekening daarom op de gehele groep die nu de apotheekbereiding krijgt. Mogelijk is dit dus een overschatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor Vesolox®.

Via de openbare website van de GIP databank zijn er geen gegevens beschikbaar over de afgelopen jaren. Dit heeft er mee te maken dat de apotheekbereiding sinds 2016 alleen beschikbaar was voor de patiënt na een machtiging van de zorgverzekeraar. Deze verstrekkingen zijn daardoor niet in de openbare database terechtgekomen, maar zijn wel te analyseren in de databestanden die het Zorginstituut tot haar beschikking heeft.

Het Zorginstituut heeft de receptuitgiftes van de apotheekbereiding van intravesicaal oxybutynine in 2019 geanalyseerd. Daarbij is alleen gekeken naar de concentratie die overeenkomt met Vesolox®: 1 mg/ml. In totaal gaat het daarbij om 106 patiënten, waarvan ongeveer 1/3 een leeftijd onder de 12 jaar heeft. Voor deze BIA wordt daarom uitgegaan van 35 patiënten onder de 12 jaar oud en 71 patiënten vanaf 12 jaar oud.

Deze aantallen worden voor de komende jaren aangehouden. Mogelijk zal er een lichte daling van het aantal patiënten plaatsvinden omdat het aantal kinderen dat jaarlijks wordt geboren met spina bifida daalt door o.a. een lager geboorteaantal, het gebruik van foliumzuur bij conceptie en verbeterde prenatale screening en zwangerschapsafbreking bij aangetoonde congenitale afwijkingen. Precieze gegevens hierover zijn echter niet bekend en dus gaat het Zorginstituut uit van een stabiel patiëntenaantal van 106 per jaar.

Het is mogelijk dat Vesolox® ook tot gedeeltelijke substitutie zal leiden van andere concentraties van de apotheekbereiding (namelijk 0,1 en 0,2 mg/ml). Zo kan het in de huidige situatie voorkomen dat het voorschrijven van de apotheekbereiding met de concentratie 1 mg/ml voor sommige artsen teveel administratieve lasten met zich meebrengt (er is toestemming nodig van de zorgverzekeraar). In die gevallen wordt mogelijk uitgeweken naar een concentratie van 0,1 of 0,2 mg/ml. Als Vesolox® beschikbaar komt wordt deze barrière mogelijk opgeheven en krijgen

misschien meer patiënten de concentratie van 1mg/ml. Het is niet mogelijk om hier nu een goede schatting van te maken. Omdat patiënten reeds worden behandeld met de apotheekbereiding van oxybutynine wordt er hier niet uitgegaan van een geleidelijke marktpenetratie, maar wordt deze gelijk op 100% gezet.

Er is tot slot geen reden om uit te gaan off-label gebruik of een indicatie-uitbreiding.

2.2 Substitutie

Er wordt rekening gehouden met substitutie van de apotheekbereiding van intravesicaal oxybutynine.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Vexolox®

De apotheekinkoopprijs voor 100 voorgevulde spuitjes Vesolox® bedraagt €1.842,48. Dit zijn spuitjes met 10ml Vesolox® in de concentratie 1mg/ml. De kosten per spuit komen daarmee op €18,42. In tabel 1 staat de aanbevolen dagelijkse dosis op basis van de leeftijd van de patiënt.

In de SmPC staat aangegeven dat er geen vaste regels voor het dosisschema bestaan, deze wordt per patiënt vastgesteld. Vanwege deze variabiliteit, en ook om de BIA niet overmatig complex te maken, kiest het Zorginstituut er daarom voor om alleen te rekenen met de aanbevolen dagelijkse dosis (rechter kolom van tabel 1). Dit zorgt mogelijk voor een lichte overschatting van de totale kosten.

Tabel 1. Doseringadviezen per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Leeftijd (jaar)	Aanbevolen dagelijkse startdosis (mg)	Aanbevolen dagelijkse dosis (mg)
Kinderen	6-12	2	2-30
Adolescenten	12-18	10	10-40
Volwassenen	19-65	10	10-40
Ouderen	Vanaf 65	10	10-30

Het Zorginstituut doet de aanname dat kinderen tot 12 jaar een dagelijkse dosering gebruiken van 20mg en patiënten vanaf 12 jaar een dosering van 30mg. Dit is een aanname omdat gegevens hierover op dit moment ontbreken – het Zorginstituut gaat hierbij mee met de berekening zoals aangeleverd door de registratiehouder.

De kosten per dag komen voor patiënten tot 12 jaar daarmee op: $2 \times €18,42 = €36,85$; voor patiënten vanaf 12 jaar is dit: $3 \times €18,42 = €55,27$. De jaarlijkse kosten per patiënt komen voor deze twee subgroepen respectievelijk op €13.450,10 en €20.175,16.

Apotheekbereiding oxybutynine

Op dit moment worden er verschillende varianten van de apotheekbereiding van intravesicaal oxybutynine gebruikt. De verschillen betreffen zowel de verpakkingsvorm (bv. flacon of spuit), als ook de hoeveelheid (bv. 5ml, 6,5ml of 10ml). Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen om alleen te kijken naar verpakkingen in dezelfde hoeveelheid als Vexolox® (10ml). De kosten hiervoor liggen tussen de €11 en €13. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om uit te gaan van een gemiddelde prijs van €12 per flacon/spuit.

De kosten per dag komen voor patiënten tot 12 jaar daarmee op: $2 \times \text{€}12 = \text{€}24$; voor patiënten vanaf 12 jaar is dit: $3 \times \text{€}12 = \text{€}36$. De jaarlijkse kosten komen voor deze twee subgroepen respectievelijk op €8.760 en €13.140. Zie ook tabel 2.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van Vesolox® en de apotheekbereiding oxybutynine bij de behandeling van patiënten met NDO.

	Vesolox®	Apotheekbereiding oxybutynine
Kosten per spuit/flacon	€18,42	€12
Patiënten tot 12 jaar		
Dagelijkse dosering	20mg	20mg
Dagelijkse kosten	€36,85	€24,00
Totale kosten per patiënt per jaar	€13.450,10	€8.760,00
Patiënten vanaf 12 jaar		
Dagelijkse dosering	30mg	30mg
Dagelijkse kosten	€55,27	€26,00
Totale kosten per patiënt per jaar	€20.175,16	€13.140,00

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van data omtrent patiëntenaantallen uit de GIP databank (2019), dit is mogelijk een overschatting omdat de indicatie van de apotheekbereiding breder is dan de geregistreerde indicatie van Vesolox®.
- Het aantal patiënten blijft de komende jaren stabiel.
- Er is geen rekening gehouden met eigen bijdragen/eigen risico.
- Er wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie.
- Er wordt alleen uitgegaan van substitutie van de apotheekbereiding met dezelfde concentratie als Vesolox® (1mg/ml).
- Voor het berekenen van de substitutie wordt alleen gekeken naar verpakkingen met oxybutynine in dezelfde hoeveelheid als Vesolox®.
- Er wordt bij het berekenen van de jaarlijkse behandelkosten geen rekening gehouden met een opstartfase.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Vesolox® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van patiënten met NDO als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen door schone intermitterende katheterisatie, die niet adequaat kan worden behandeld met orale anticholinergica.

Omdat de kosten ieder jaar hetzelfde zijn, worden deze niet apart weergegeven voor jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Vesolox® aan het behandelarsenaal voor de behandeling van patiënten met NDO.

Subgroep	Aantal patiënten	Vesolox®		Substitutie		Meerkosten Vesolox® (Vesolox® – substitutie)
		Kosten per jaar	Totaal per subgroep	Kosten per jaar	Totaal per subgroep	
< 12 jaar	35	€ 13.450	€ 470.754	€ 8.760	€ 306.600	€ 164.154
> 12 jaar	71	€ 20.175	€ 1.432.436	€ 13.140	€ 932.940	€ 499.496
Alle patiënten samen			€ 1.903.190		€ 1.239.540	€ 663.650

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van oxybutynine (Vesolox®) voor de behandeling van patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocèle (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die h | 25 november 2020

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een schatting van de potentiële meerkosten van opname van Vesolox® op lijst 1B van het GVS.

Het gaat daarbij om de volgende indicatie: de behandeling van patiënten met NDO als gevolg van letsel aan het ruggenmerg of myelomeningocele (spina bifida) bij kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen door schone intermitterende katheterisatie, die niet adequaat kan worden behandeld met orale anticholinergica.

Het Zorginstituut schat in dat het jaarlijks gaat om 106 patiënten. De totale kosten voor Vesolox® worden daarmee geschat op €1,9 miljoen per jaar, dus zo ook in het derde jaar na opname van Vesolox® op lijst 1B van het GVS. Wanneer rekening wordt gehouden met de substitutie van de apotheekbereiding komen de jaarlijkse meerkosten uit op €0,7 miljoen.

Er bestaat onzekerheid over de precieze patiëntenaantallen en de substitutiekosten. Enerzijds is de budgetimpact een mogelijke overschatting omdat Vesolox® een beperktere indicatie heeft dan de apotheekbereiding in dezelfde concentratie (1,0 mg/ml oxybutynine). Er zullen daarom mogelijk minder patiënten Vesolox® gaan gebruiken dan de 106 patiënten die nu de apotheekbereiding krijgen. Anderzijds is de berekening mogelijk een lichte onderschatting omdat Vesolox® ook andere concentraties (0,1/0,2 mg/ml) van oxybutynine zou kunnen gaan vervangen. Deze twee aspecten (mogelijke over- en onderschatting) zijn op dit moment nog niet goed in kaart te brengen.

5 Referenties

- 1 EMA. SmPC Oxybutynine (Vesolox) 2020.
- 2 Nederlandse Vereniging voor Urologie e.a. Richtlijn neurogene blaas. 2012.
- 3 Beoordelingsrapport over oxybutynine blaasvloeistof bij neurogene blaas en idiopathische overactieve blaas. Zorginstituut Nederland, 2015.
- 4 GIP databank 2019. Declaratiedata beschikbaar bij het Zorginstituut.