



(21242) VESOXX, Melisana AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2022

1 Zulassung Swissmedic

VESOXX wurde von Swissmedic per 27. Mai 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„VESOXX wird angewendet zur Unterdrückung einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

«Oxybutynin wirkt als kompetitiver Antagonist von Acetylcholin auf postganglionäre Muskarinrezeptoren, was zu einer Entspannung der glatten Blasenmuskulatur führt.

Oxybutyninhydrochlorid ist eine anticholinerge Substanz, die auch eine direkte krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur hat. Es hemmt die Blasenkontraktion und lockert Spasmen, die durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden; es vergrössert das Blasenvolumen, verringert die Häufigkeit von Kontraktionen und verzögert den Drang zum Wasserlassen bei Störungen im Rahmen einer neurogenen Blase. Die Entspannung der glatten Muskulatur resultiert aus der Papaverin-ähnlichen Wirkung einer Antagonisierung der Prozesse distal der neuromuskulären Endplatte zusätzlich zur anticholinergen blockierenden Wirkung der Muskarinrezeptoren. Darüber hinaus hat Oxybutyninhydrochlorid Eigenschaften eines Lokalanästhetikums.» (Fachinformation, Stand Februar 2021)

Standard of Care

Die Schweizerische Neurologische Gesellschaft verweist auf die Guidelines der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). In der S1 Leitlinie «Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen (2020)» der DGN wird die Pathologie der neurogenen Blasenstörungen folgendermassen beschrieben:

«Generell unterscheidet man bei der Harnblasenfunktion eine Füll- oder auch Speicherphase sowie eine Entleerungs- bzw. Miktionsphase. Diese beiden Phasen gehen normalerweise ineinander über und führen zu einer restharn-freien Blasenentleerung (< 50 ml). Während der Füllphase kommt es im Normalfall zu einem ersten Harndrang ab einer Blasenfüllung von ungefähr 150 ml (sehr variabel), der im Verlauf der weiteren Blasenfüllung zurückgeht und kurz vor dem Erreichen der maximalen Blasenkapazität wieder zunimmt. Die Miktion erfolgt daraufhin, indem sich der Blasenhal (,,innerer Sphinkter“) öffnet, der M. sphincter urethrae externus relaxiert und eine parasympathisch gesteuerte Detrusorkontraktion zu einer restharnfreien Blasenentleerung führt.

Dieser Ablauf kann auf mehreren Ebenen gestört bzw. unterbunden und geschädigt werden. Als neurogene Blasenfunktionsstörungen werden alle Blasendysfunktionen bezeichnet, die ein neurologisches Korrelat aufweisen.»

Bei neurogener Detrusorüberaktivität, welche eine Untergruppe neurogener Blasenstörung darstellt, werden zusammenfassend folgende konservativen therapeutischen Massnahmen erwähnt:

- Sauberer Einmalkatheterismus
- Therapie mit einem Antimuskarinikum
- Therapie mit einem selektiven Agonisten des β -3-Adrenorezeptors (Mirabegron (Betmiga))

Invasive Therapien sind:

- Botulinumtoxin-A Detrusorinjektionen
- Tibiale Nervenstimulation
- Sakralwurzelstimulation
- Blasenaugmentation
- Ileumconduit-Anlage
- Anlage eines kontinenten katheterisierbaren Reservoirs

In der EAU (European Association of Urology) Guidelines on Neuro-Urology (2020) werden zur Behandlung von neuro-urologischen Symptomen folgende medikamentösen Therapien empfohlen:

- Antimuskarinika oral (v.a. Trosipium (Spasmo-Urgenin, Spasmex), Tolterodin (Detrusitol SR), Propiverin (Mictonorm, Mictonet))
- Antimuskarinika transdermal (Oxybutynin (Kentara))
- Agonisten des β -3-Adrenorezeptors (Mirabegron (Betmiga))

Als minimal invasive Therapie wird die Katheterisierung genannt. Zur intravesikalen Anwendung wird Oxybutyninhydrochlorid 0.1% empfohlen. Auch Botulinumtoxin-A Detrusorinjektionen werden als Therapiemöglichkeit erwähnt.

Oxybutynin zur intravesikalen Anwendung wird derzeit in der Schweiz bereits angewendet. Es werden zu diesem Zweck Magistralrezepturen in verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Übliche Konzentrationen sind zum Beispiel 5 mg/10 ml, 15 mg/20 ml oder 20 mg/20 ml.

Studie 1 – Schröder A 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 2016; 35 (5): 582-588

Es wurde eine randomisierte, prospektive, aktivkontrollierte, open-label Multizenterstudie durchgeführt.

Ziel der 28 tägigen Studie war es, für Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intravesikal angewendetem 0.1% Oxybutyninhydrochlorid Überlegenheit gegenüber oralem Oxybutynin für die Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität zu zeigen.

Die neurogene Detrusorüberaktivität wurde bestätigt durch urodynamische Untersuchungen in den 24 Monaten vor Studienstart.

Es wurden gesamthaft 35 erwachsene Personen in die Studie eingeschlossen und 1:1 in zwei Gruppen randomisiert.

Gruppe 1 (n=18): 3 mal täglich 10 ml 0.1% Oxybutyninhydrochlorid intravesikal

Gruppe 2 (n=17): 3 mal täglich 5 mg Oxybutyninhydrochlorid oral

Beide Gruppen erhielten ihre Behandlung für 28 Tage von Tag 0 (Visit 1) bis Tag 28±2 (Visit 3) und die Teilnehmer der Gruppe 1 (intravesikale Verabreichung) konnten anschliessend in eine 1-jährige Extensionsstudie übergehen. Von den 18 resp. 17 Patienten, die an Tag 0 mit der Studie begannen, beendeten 17 resp. 17 Patienten die 28 tägige Studie. 15 Patienten der Gruppe 1 gingen in die Extensionsphase über von welchen 9 diese auch beendeten. Studiendesign:

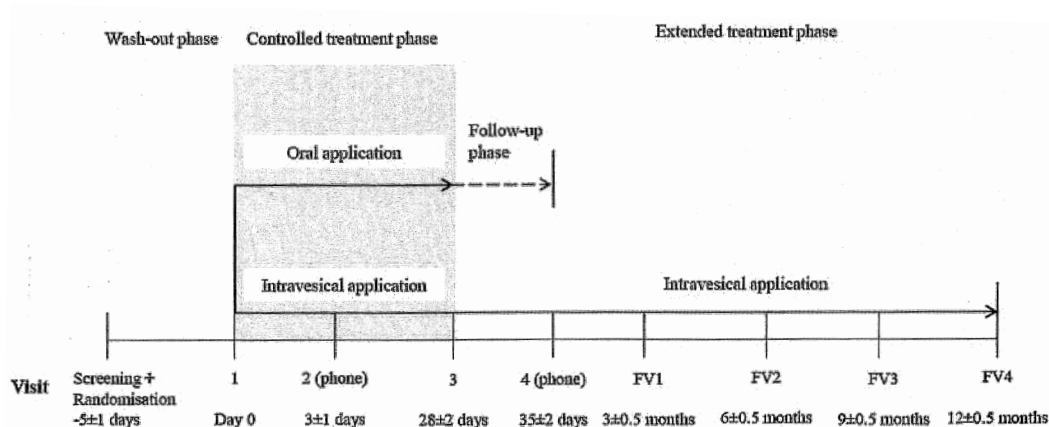


Fig. 1. Study procedure. Extended treatment phase was optional for patients receiving intravesical oxybutynin (FV, follow-up visit).

Wichtigste Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Bestätigte neurogene Detrusorüberaktivität in den letzten 24 Monaten
- Mindestens 6 Wochen Erfahrung mit CIC (clean intermittent catheterisation)

Wichtige Ausschlusskriterien waren:

- Pollakisurie oder Nokturie auf Grund von Herz- oder Niereninsuffizienz
- Intravesikale Obstruktion oder Harnröhrenstriktur
- Botulinumtoxin A Injektionen wegen urogenitaler Dysfunktion in den letzten 6 Monaten
- Medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung der neurogenen Blasenstörung in den letzten 4 Wochen vor Screening

Die Baseline Charakteristika der Patienten waren über beide Gruppen gleich verteilt. 8 Patienten der Gruppe 1 und 4 Patienten der Gruppe 2 litten an Spina bifida. Bei einem Patienten der Gruppe 2 wurde die Ursache für die neurogene Detrusorüberaktivität als «andere erbliche Ursache» bezeichnet. Bei 10 Patienten der Gruppe 1 und 12 Patienten der Gruppe 2 wurde der Grund für die neurogene Detrusorüberaktivität als «erworben» bezeichnet. Die häufigsten urogenitalen Medikamente, welche zu Beginn der Studie eingenommen wurden, waren Nitrofurantoin, Methionin, Neomycin, Sildenafil, Vardenafil und Tamsulosin.

Das Ziel des primären Endpunktes (Überlegenheit Oxybutynin intravesikal vs. oral) sollte mit einem einseitigen α von 0.0102 gezeigt werden. Für die sekundären Endpunkte wurden die Unterschiede mit ANCOVA und einem zweiseitigen α von 0.05 getestet. Die primäre Analyse wurde im Full Analysis Set durchgeführt.

Primärer Endpunkt war die Änderung der maximalen Blasenkapazität zwischen Tag 0 (Visit 1) und Tag 28 (Visit 3) gemessen mit urodynamischen Untersuchungen.

In der Publikation der Studie sind lediglich ein Ausgangswert der maximalen Blasenkapazität und die Baseline adjustierte Veränderung dieser nach 28 Tagen für beide Gruppen aufgeführt. Der Unterschied der maximalen Blasenkapazität zwischen Visit 1 und Visit 3 war für Gruppe 1 (intravesikale Verabreichung) signifikant ($p=0.0002$), für Gruppe 2 (orale Verabreichung) war der Unterschied nicht signifikant ($p=0.5141$). Die Baseline adjustierte Zunahme der maximalen Blasenkapazität zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0.0086$).

	Intravesikale Anwendung (n=18)	Orale Anwendung (n=17)	Gruppen- vergleich
Maximale Blasenkapazität in ml (Baseline)	359.1±168.1	399.5±144.3	-
Änderung der maximalen Blasenkapazität (Baseline adjustiert)	116.6±27.5 $p=0.0002$	18.1±27.5 $p=0.5141$	$p=0.0086$

Sekundäre Endpunkte waren die Änderungen weiterer urodynamischer Parameter verglichen mit Baseline. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei Visit 3 gegenüber Visit 1 zeigte sich für den maximalen Detrusordruck, für das Reflexvolumen, für die Detrusorcompliance für das katheterisierte Urinvolumen und für die Anzahl täglicher unfreiwilliger Urinverluste für beide Gruppen. Für die Häufigkeit der Katheterisierungen, den Detrusor «leak point» Druck und das Blasenfüllvolumen während Urinverlust zeigten sich in keiner der beiden Gruppen signifikante Unterschiede gegenüber Baseline. Für keinen der Parameter konnte beim Gruppenvergleich (intravesikal vs. oral) ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Sicherheit und Verträglichkeit:

10 Patienten (55.6%) der Gruppe 1 (intravesikale Verabreichung) und 14 Patienten (82.4%) der Gruppe 2 (orale Verabreichung) hatten Nebenwirkungen. Gemäss Autoren der Publikation konnte zwischen Visit 1 und Visit 3 keine relevante Zunahme der anticholinergen Nebenwirkungen in der Gruppe 1 festgestellt werden ($p=0.9524$), während in Gruppe 2 eine Zunahme stattfand ($p=0.0002$). Es geht aus der Publikation nicht hervor, welche Nebenwirkungen verglichen wurden und wie die p-Werte berechnet wurden. In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen dargestellt:

TABLE III. All Side Effects Documented During the Controlled Treatment Phase (No. SE = Number of Side Effects, N = Number of Patients)

Side effect	Intravesical application		Oral application	
	N = 10 ^a	No. SE = 27	N = 14 ^a	No. SE = 81
Dry mouth	6	7	14	14
Constipation	4	5	6	8
Dizziness	1	2	4	4
Abdominal complaints	1	2	—	—
Dry eye	1	1	6	6
Fatigue	1	1	6	6
Disturbance in attention	1	1	3	3
Somnolence	1	1	3	3
Listlessness	1	1	2	2
Urinary hesitation	1	1	1	1
Instillation site pain	1	1	—	—
Headache	1	1	—	—
Urge to urinate	1	1	—	—
Hypohidrosis	1	1	—	—
Hypotension	1	1	—	—
Decreased vision	—	—	3	4
Mydriasis	—	—	3	3
Decreased lacrimation	—	—	3	3
Palpitation	—	—	2	2
Tachycardia	—	—	2	2
Photophobia	—	—	2	2
Nausea	—	—	2	2
Agitation	—	—	2	2
Rash erythematous	—	—	1	2
Dry skin	—	—	2	2
Other (≤ 1)	—	—	10	10

^aTotal number of patients with side effect; some patients experienced more than one side effect.

Es traten 15 Personen der Gruppe 1 in die **Verlängerungsstudie** ein. Eine Person trat wegen mangelnder Wirksamkeit in den ersten 28 Tagen nicht in die Extensionsstudie ein, für die zweite nicht ein tretende Person ist kein Grund bekannt. Während der Extensionsstudie traten 4 Personen wegen Protokollverstössen und 2 Personen wegen mangelnder Wirksamkeit aus.

Die durchschnittliche Änderung der maximalen Blasenkapazität betrug am Followup-Visit 4 nach 12 ± 0.5 Monaten 114.9 ± 70.4 ml ($p=0.0003$). Dies entspricht in etwa der Änderung nach 28 Tagen.

Sicherheit und Verträglichkeit:

Während der Extensionsphase wurden 22 unerwünschte Arzneimittelwirkungen in 5 Patienten (33.3%) gemeldet. Verglichen mit den ersten 28 Tagen Behandlung konnte keine signifikante Zunahme anticholinergischer Nebenwirkungen beobachtet werden.

Studie 2 – Lehnert T et al. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. Int Urol Nephrol 2012; 44: 335-341

Es wurde eine retrospektive Observationsstudie mit Daten von 1994 bis 2007 durchgeführt.

Die klinischen und urodynamischen Effekte einer Langzeitanwendung von intravesikalem Oxybutynin wurden mit der Standardbehandlung mit oralen Anticholinergika verglichen. Ziel war es zu evaluieren, ob die Behandlungen zu einem tieferen Blasendruck und somit zu grösseren Blasenvolumina führen. Untersucht wurden 21 pädiatrische Patienten mit Spina bifida und neurogener Detrusorüberaktivität. Zu Beginn der Studie wurden alle Patienten mit clean intermittent catheterization (CIC) und Anticholinergika behandelt. 10 von 21 Patienten zeigten eine genügende Therapieantwort und wurden in Gruppe 1 eingeschlossen (Anticholinergika und CIC). 11 Patienten zeigten zu wenig Therapieantwort oder hatten unerwünschte Wirkungen und wurden Gruppe 2 zugeteilt (intravesikales Oxybutynin und CIC).

Gruppe 1:

Propiverin hydrochlorid 0.4-1 mg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 2 Dosen + CIC

Gruppe 2:

Intravesikales Oxybutynin hydrochlorid 0.3 mg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 3 Dosen + CIC

Die Outcomeparameter beider Gruppen wurden analysiert unter Berücksichtigung von klinischen, urodynamischen und sonographischen Untersuchungen, durchgeführt zu Behandlungsbeginn und abschliessend auf jährlicher Basis.

2 Patienten aus Gruppe 2 beendeten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. Deshalb wurden 10 Patienten aus Gruppe 1 und 9 Patienten aus Gruppe 2 in die finale Analyse integriert.

Das Durchschnittsalter in Gruppe 1 war 8.1 ± 6.6 Jahre und in Gruppe 2 12.5 ± 4.5 Jahre, die durchschnittliche Follow-up Zeit in Gruppe 1 war 7.1 ± 5.5 Jahre und in Gruppe 2 3.6 ± 1.8 Jahre. Das finale Follow-up fand in Gruppe 1 mit einem Durchschnittsalter von 15.4 ± 5.6 Jahren und in Gruppe 2 mit einem Durchschnittsalter von 16.1 ± 4.4 Jahren statt. In der Publikation finden sich keine Angaben zu weiteren, gleichzeitig verabreichten Therapien.

Veränderungen von Baseline wurden mit dem Mann-Whitney U Test analysiert.

Resultate:

Die Blasenkapazität nahm für beide Gruppen während der Follow-up Zeit zu:

- Gruppe 1: von 173 ± 99 ml auf 371 ± 115 ml
- Gruppe 2: von 245 ± 133 ml auf 370 ± 156 ml

6 von 10 Patienten in Gruppe 1 und 6 von 9 Patienten in Gruppe 2 erreichten normale Blasenvolumina für ihr Alter.

Weitere Outcome-Parameter am Ende des Follow-ups sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Parameter	Gruppe 1 (Propiverin oral +CIC)	Gruppe 2 (Oxybutynin intravesikal +CIC)
Blasencompliance > 10ml/cm H ₂ O	3/10 Patienten	6/9 Patienten
Abnahme Detrusordruck bei maximaler Blasenkapazität im Durchschnitt	-25.1%	-47.2%
Abnahme der Häufigkeit der Detrusorüberaktivität	7/10 Patienten	7/9 Patienten

Die urodynamischen Parameter zu Beginn, nach 2 Jahren und am Ende des Follow-ups sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Table 2 Urodynamic variables in the two groups before, 2 years and at last follow-up

Mean (SD)	Propiverine			Oxybutynin		
	Before	2 years	Last	Before	2 years	Last
Compliance, ml/cm H ₂ O	3.1 (2.2)	4.1 (3.3)	7.3 (3.2)	4.9 (4.3)	12.2 (8.7)	15.3 (8.6)
pDet at maxBC, cm H ₂ O	69.7 (26)	67.5 (27)	52.2 (19)	55.9 (26)	32.2 (15)	29.5 (15)
% of EBV	95.9 (48)	98.9 (38)	111 (34)	69.7 (30)	96.9 (27)	99.2 (34)
Bladder capacity, ml	173 (99)	247 (158)	371 (115)	245 (133)	357 (140)	370 (156)
Dyssynergia, %	50	30	0	11.1	11.1	11.1
Det-overactivity rates, %	90	60	20	88.9	33.3	22.2
Shape fill. curve linear, %	10	30	30	33.3	55.7	55.7

In beiden Gruppen gab es einen Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz. Bei keinem der beiden Patienten konnte eine Verschlimmerung festgestellt werden.

Soziale Kontinenz konnte in 6/10 (+50%) der Patienten in Gruppe 1 und 7/9 (+44.4%) der Patienten in Gruppe 2 gezeigt werden. Gesamthaft sprachen gemäss den Autoren der Studie 19/21 Patienten auf die beiden konservativen Therapiemöglichkeiten an.

Studie 3 – Humblet et al. Long-term Outcome of Intravesical Oxybutynin in Children With Detrusor-Sphincter Dyssynergia: With Special Reference to Age-Dependent Parameters. Neurology and Urodynamics 2015; 34 (4): 336-342

Es wurde eine Langzeit-Kohortenstudie durchgeführt. Die Studie war eine Re-Evaluation einer Kohortenstudie mit 13 Kindern welche an Detrusor-Sphinkter Dyssynergie litten und in ihrem ersten Lebensjahr mit oralem Oxybutynin und CIC behandelt wurden. Aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit wurden alle Teilnehmer nach ± 2 Jahren auf eine Therapie mit intravesikalem Oxybutynin umgestellt.

Untersucht wurde die Anwendung von intravesikalem Oxybutynin zweimal täglich mit einer Dosierung von 0.2 mg/kg Körpergewicht pro Dosis in Kombination mit CIC.

Der Grund für die Detrusor-Sphinkter Dyssynergie der Patienten war in 10 Patienten Myelomeningozele, in 1 Patienten Lipomeningozele, in 1 Patienten kaudale Dysplasie und in 1 Patienten eine Rückenmarksverletzung.

Von den 13 Patienten, welche die intravesikale Behandlung starteten, konnten 10 Patienten nach 15 ± 1 Jahr reevaluiert werden. Ein Patient verstarb nach einem Verkehrsunfall, ein Patient entwickelte eine Harnröhrenstenose aufgrund wiederholter Harnröhrentraumata mit CIC und ein dritter Patient stoppte die Behandlung wegen anhaltender Inkontinenz.

Der statistische Gruppenvergleich vor und während der Langzeit Anwendung von intravesikalem Oxybutynin wurde mit dem «paired Wilcoxon rank test» durchgeführt. Das zweiseitige Level der statistischen Signifikanz wurde mit $2\alpha=0.05$ vordefiniert.

Resultate:

Vor dem Start der Behandlung mit intravesikalem Oxybutynin lagen alle in die Studie eingeschlossenen Patienten um die 5% Perzentile für die zystometrische Blasenkapazität. Die Perzentile beziehen sich auf die Blasenkapazität eines gesunden Kindes. Am Follow-up Termin lagen 7 Kinder um die 50% Perzentile und zwei Kinder um die 25% Perzentile. Ein Kind blieb auf der 5% Perzentile. Dieses Kind ist in der nachfolgenden Abbildung nicht aufgeführt.

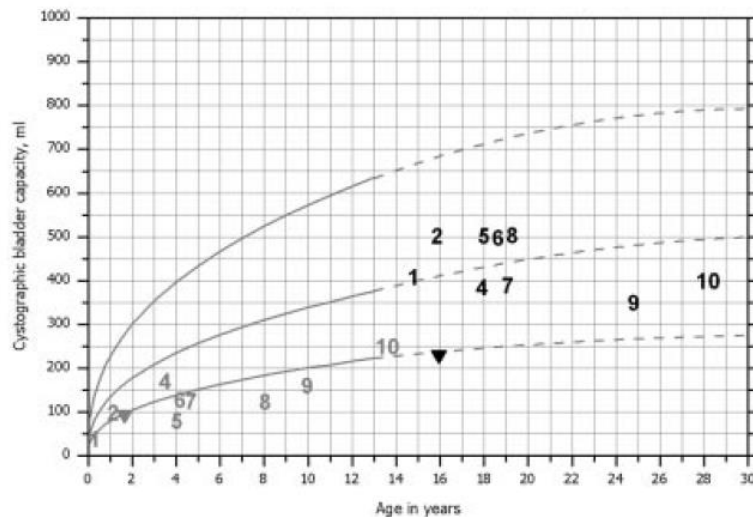


Fig. 1. Cystometric bladder capacities (CBC) at the start of intravesical oxybutynin (gray numbers), and after 15 years of intravesical oxybutynin (black numbers). The numbers denote patient-IDs in Tables I and II. Triangles: the set of values of a female patient with slight stress incontinence, nr 3. CBC-values are plotted on a chart with 5–50% and 50–95% percentiles for cystographic bladder capacity versus age, published by Bael et al.¹²; the dashed lines have been extrapolated from the original data.

Der mittlere maximale Blasendruck sank von anfänglich 52.5±24 cm H₂O auf 24.5±14.4 cm H₂O nach 15 Jahren Behandlung. Alle Patienten ausser einer Patientin mit schlechter Compliance erreichten den angestrebten sicheren Blasendruck von <40 cm H₂O.

Asymptomatische Harnwegsinfektionen waren unter intravesikaler Oxybutynintherapie häufig, konnten aber alle ohne antibiotische Therapie, lediglich mit Optimierung der Katheterisierung, therapiert werden. In 2 Jahren oraler Oxybutynintherapie wurden 10 Nierenbeckenentzündungen dokumentiert. In 15 Jahren intravesikaler Oxybutynintherapie lediglich 3.

Sicherheit und Verträglichkeit:

Gemäss Studienautoren wurde intravesikales Oxybutynin gut vertragen. Weder lokale noch systemische Nebenwirkungen wurden gemeldet. Es ist aus der Studie jedoch nicht ersichtlich, welches Vorgehen für das Melden von Nebenwirkungen im Studienprotokoll geplant war.

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

„[...] Bei der Anwendung von Vesoxx bei älteren Patienten, die für die Effekte von zentral wirkenden Anticholinergika empfindlicher sein könnten, ist Vorsicht geboten.

In Verbindung mit der Anwendung von Oxybutynin ist es zu anticholinergen Ereignissen mit psychiatrischen Beschwerden und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) gekommen, beispielsweise zu Schlafstörungen (z. B. Schlaflosigkeit) und kognitiven Störungen, insbesondere bei älteren Patienten. Bei der Verabreichung von Oxybutynin zusammen mit anderen anticholinergen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt «Interaktionen»). Falls es bei einem Patienten zu derartigen Ereignissen kommt, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden. [...]

„[...] Bei der Anwendung von Vesoxx bei Kindern ist Vorsicht geboten, da diese empfindlicher für die Wirkung des Produktes sein könnten, insbesondere in Hinblick auf psychiatrische und das ZNS betreffende Nebenwirkungen. [...]“

Unerwünschte Wirkungen

„Die mit Oxybutyninhydrochlorid beobachteten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Somnolenz und Obstipation entsprechen größtenteils den typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffs. [...]“

Studien

In Studie 1 zeigten sich Hinweise darauf, dass intravesikales Oxybutynin besser vertragen wird als orales. Gemäss Autoren der Publikation konnte keine relevante Zunahme der anticholinergen Nebenwirkungen in der Gruppe 1 (intravesikales Oxybutynin) festgestellt werden ($p=0.9524$), während in Gruppe 2 (orales Oxybutynin) eine Zunahme stattfand ($p=0.0002$).

Die Langzeitdaten von Studie 3 zeigten keine neuen unerwünschten Wirkungen. Es wurden weder lokale noch systemische Nebenwirkungen gemeldet.

Sicherheit gemäss des niederländischen PAR (25. April 2019)

«Overall, based on safety information from literature publications and post-marketing data of other approved oxybutynin preparations, new safety issues have not been identified for intravesical oxybutynine. Non-serious local reactions such as administration site pain may occur. Intravesical oxybutynin showed an acceptable safety profile in both, short-term as well as long-term clinical use. All systemic AEs, which are reported in the literature, resulted from an exacerbated pharmacology, also in case of overdose. It is noted that AEs concerning the CNS, including psychiatric AEs, might be more common in children and elderly patients compared to adults. In general, patients should closely be monitored for the occurrence of systemic anticholinergic AEs, particularly when high doses are indicated.»

Medizinische Leitlinien

Altersunabhängige Guidelines:

Zwischen Erstellung der Mitteilung vom 25. Juni 2021 und der vorliegenden Verfügung wurden die EAU Guidelines on Neuro-Urology aktualisiert. Da in der Version des Jahres 2022 keine für diese Verfügung relevanten Inhalte angepasst wurden, wird vorliegend weiterhin die Version 2020 zitiert.

In den **EAU (European Association of Urology) Guidelines on Neuro-Urology (2020)** ist aufgeführt, welche Symptome bei Rückenmarksverletzungen und Spina bifida im Vordergrund stehen:

Lesions and diseases between caudal brainstem and sacral spinal cord		
Spinal cord injury (SCI)	Prevalence of traumatic SCI in developed countries ranges from 280 to 906/million [31].	Neurogenic detrusor overactivity (NDO) and detrusor sphincter dyssynergia (DSD) (up to 95%) and detrusor underactivity (up to 83%) depending on the level of the lesion [32].
Spina bifida (SB)	Spina bifida 3-4/10,000 Lumbar and lumbosacral form are the most common (60%) [33].	Bladder function is impaired in up to 96% of SB patients [34]. Over 50% of patients are incontinent [35]. Patients with open and closed defects can have equally as severe neurogenic lower urinary tract dysfunction [36].

Es wird ausgeführt, dass ein Hauptrisiko bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen oder Spina bifida ein mögliches Nierenversagen darstellt.

“In many patients with neuro-urological disorders, the UUT is at risk, particularly in patients who develop high detrusor pressure during the filling phase. Although effective treatment can reduce this risk, there is still a relatively high incidence of renal morbidity [133, 134]. Patients with SCI or SB have a higher risk of developing renal failure compared with patients with slowly progressive non-traumatic neurological disorders, such as MS and Parkinson’s disease (PD) [135].”

Folgende Empfehlungen werden zur medikamentösen Therapie, zur Katheterisierung, zur Therapie mit Botox und zur intravesikalischen Therapie gemacht (NDO = Neurogenic Detrusor Overactivity):

3.4.2.4 Summary of evidence and recommendations for drug treatments

Summary of evidence	LE
Long-term efficacy and safety of antimuscarinic therapy for NDO is well documented.	1a
Mirabegron does not improve urodynamic outcomes in NDO patients.	1b
Maximise outcomes for neurogenic detrusor overactivity by considering a combination therapy.	3

Recommendations	Strength rating
Use antimuscarinic therapy as the first-line medical treatment for neurogenic detrusor overactivity.	Strong
Prescribe α -blockers to decrease bladder outlet resistance.	Strong
Do not prescribe parasympathomimetics for underactive detrusor.	Strong

3.4.2.5.2 Summary of evidence and recommendations for catheterisation

Summary of evidence	LE
Intermittent catheterisation is the standard treatment for patients who are unable to empty their bladder.	3
Indwelling transurethral catheterisation and suprapubic cystostomy are associated with a range of complications as well as an enhanced risk for UTI.	3

Recommendations	Strength rating
Use intermittent catheterisation, whenever possible aseptic technique, as a standard treatment for patients who are unable to empty their bladder.	Strong
Thoroughly instruct patients in the technique and risks of intermittent catheterisation.	Strong
Avoid indwelling transurethral and suprapubic catheterisation whenever possible.	Strong

3.4.2.5.7 Summary of evidence and recommendations for botulinum toxin A injections and bladder neck procedures

Summary of evidence	LE
Botulinum toxin A has been proven effective in patients with neuro-urological disorders due to MS or SCI in multiple RCTs and meta-analyses.	1a
Bladder neck incision is indicated only for secondary changes (fibrosis) at the bladder neck.	4

Recommendations	Strength rating
Use botulinum toxin injection in the detrusor to reduce neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis or spinal cord injury patients if antimuscarinic therapy is ineffective.	Strong
Bladder neck incision is effective in a fibrotic bladder neck.	Strong

3.4.2.5.4 Summary of evidence and recommendations for intravesical drug treatment

Summary of evidence	LE
A significant reduction in adverse events was observed for intravesical administration of oxybutynine compared to oral administration.	1a

Recommendation	Strength rating
Offer intravesical oxybutynin to neurogenic detrusor overactivity patients with poor tolerance to the oral route.	Strong

In der **S1 Leitlinie «Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen (2020)»** der DGN werden folgende Therapieempfehlungen für eine Detrusorüberaktivität resp. eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie empfohlen:

Therapie	
Detrusorüberaktivität	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blasentraining ▪ Therapie mit Antimuskarinikum ▪ Therapie mit β_3-Adrenozeptoragonist ▪ Perkutane/transkutane tibiale Nervenstimulation ▪ Chronische Stimulation der Sakralwurzel S 3 ▪ Botulinumtoxin-Injektionen in den Detrusor ▪ Harnblasenaugmentation ▪ Harnableitung über Ileumconduit/ kontinentes katheterisierbares Reservoir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sauberer Einmalkatheterismus ▪ Therapie mit Antimuskarinikum ▪ Therapie mit β_3-Adrenozeptoragonist ▪ Perkutane/transkutane tibiale Nervenstimulation ▪ Botulinumtoxin-Injektionen in den Detrusor ▪ Sakrale Vorderwurzelstimulation ▪ Komplette Sphinkterotomie ▪ Harnblasenaugmentation ▪ Harnableitung über Ileumconduit/ kontinentes katheterisierbares Reservoir

In dieser Leitlinie wird die Möglichkeit von intravesikal appliziertem Oxybutynin nicht erwähnt.

In der kanadischen Guideline «**Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction – Full text (2019)**» wird die nicht resp. minimal invasive Therapie folgendermassen zusammengefasst:

Recommendations:

Recommendations:

- Oral antimuscarinics with dose-escalation are the first-line pharmacological treatment for patients with NLUTD in order to improve OAB symptoms and NDO, decrease urgency urinary incontinence, and lower detrusor pressures (GOR A, LOE 1a).
- There is very limited data supporting the use of transdermal oxybutynin or mirabegron in NLUTD (GOR C, LOE 4).

- OnabotulinumtoxinA injection (200 units) in the detrusor is an effective, minimally invasive treatment that can achieve continence, improve bladder function, and diminish NDO in individuals with SCI or MS who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication (GOR A, LOE 1).
- AbobotulinumtoxinA is also efficacious in NLUTD, with the optimal dose of 750 units (GOR B, LOE 1b).
- Intravesical oxybutynin is a safe alternative approach to managing NDO and NLUTD in patients who are doing CIC (GOR B, LOE 2).

Abkürzungen: NLUTD = Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction

OAB = Over Active Bladder

NDO = Neurogenic Detrusor Overactivity

SCI = Spinal Cord Injury

CIC = Clean Intermittent Catheterization

Guidelines bezogen auf Kinder und Jugendliche:

In der S2k Leitlinie der AWMF «**Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kinder und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie (Update 2019)**» werden in Abhängigkeit der Sphinkteraktivität folgende Therapieempfehlungen bei überaktivem Detrusor gegeben:

Typ 3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv	Blasendruck ↓	Anti- muskarinika	Blasenkapazität ↑ Compliance ↑ Auslasswiderstand ↑	Botulinum-A-Toxin– Detrusor Blasenaugmentation +/- FZP / AUS Harnableitung
Typ 4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv	Blasendruck ↓ Blasenentleerung ↑	Anti- muskarinika IK	Blasenkapazität ↑ Compliance ↑	Botulinum-A-Toxin.– Detrusor/ Blasenaugmentation Sphinkter/ Sphinkterotomie Harnableitung

Als Antimuskarinikum für welches zur Zeit am meisten Erfahrung vorliegt, wird Oxybutynin erwähnt. Dieses kann gemäss Guideline sowohl oral wie auch intravesikal verabreicht werden.

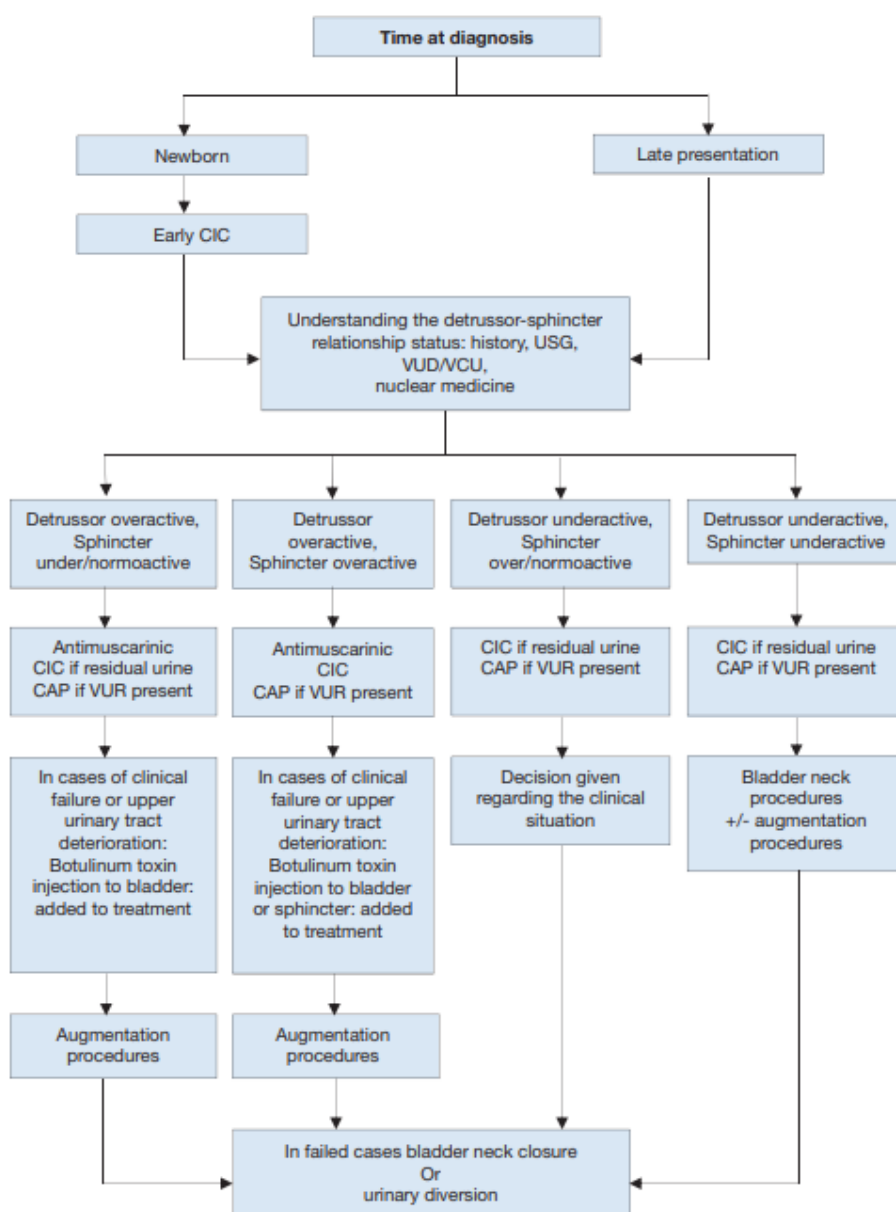
Auch die EAU Guideline on Paediatric Urology wurde zwischen Zustellung der Mitteilung vom 25. Juni 2021 und der Verfügung aktualisiert. Da in der Version des Jahres 2022 keine für diese Verfügung relevanten Inhalte angepasst wurden, wird vorliegend die Version 2019 zitiert.

In der «**EAU Guideline on Paediatric Urology (2021)**» wird intravesikales Oxybutynin empfohlen, bei Patienten, die nach oraler Gabe an starken Nebenwirkungen litten.

”Oxybutynin is the most frequently used in children with neurogenic bladder with a success rate of up to 93% [630, 631]. Dose-dependent side-effects (such as dry mouth, facial flushing, blurred vision heat intolerance etc.) limit its use. Intravesical administration has a significant higher bioavailability due to the circumvention of the intestinal first pass metabolism, as well as possible local influence on C-fiber-related activity and can be responsible for different clinical effect [632, 633]. Intravesical administration should be considered in patients with severe side-effects, as long-term results demonstrated that it was well-tolerated and effective [634, 635].”

Ein Therapiealgorithmus ist nachfolgend dargestellt, in diesem wird nicht zwischen oraler und intravesikaler Gabe von Antimuskarinika unterschieden:

Figure 8: Algorithm for the management of children with myelodysplasia with a neurogenic bladder



CAP = continuous antibiotic prophylaxis; CIC = clean intermittent catheterisation; US = ultrasound; VCUG = voiding cystourethrography; VUD = videourodynamic; VUR = vesicoureteric reflux.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Studie 1 dieses Faktenblattes vergleicht die intravesikale mit der oralen Anwendung von Oxybutynin. Das BAG konnte keine neueren direktvergleichenden Studien mit intravesikalem Oxybutynin und alternativen Therapiemöglichkeiten finden. Die Mehrheit der Studien vergleichen die orale Oxybutynintherapie mit Botulinumtoxin A Injektionen oder anderen Antimuskarinika.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Studie 1, eine randomisierte, prospektive, aktivkontrollierte jedoch nicht verblindete Multizenterstudie an erwachsenen Personen mit neurogener Detrusorüberaktivität verschiedenen Ursprungs, konnte zeigen, dass mit einer 28 tägigen Anwendung von intravesikalem Oxybutynin die Änderung der maximalen Blasenkapazität höher ist als bei einer Anwendung von oralem Oxybutynin. Für alle weiteren urodynamischen Parameter konnte kein Unterschied zwischen intravesikalem und oralem Oxybutynin gezeigt werden. In Studie 2 wurde gezeigt, dass bei mangelnder Wirksamkeit oder bei untragbaren unerwünschten Wirkungen in der Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit Spina bifida ein Wechsel von oralem auf intravesikales Oxybutynin zu besserer Verträglichkeit resp. Wirksamkeit führen kann. In Studie 3 wurde die Wirksamkeit von intravesikalem Oxybutynin bei pädiatrischen Patienten mit einer Detrusor-Sphinkter Dyssynergie verschiedener Ursache über 15 Jahre untersucht. Zu beachten ist, dass Studie 1 nicht verblindet war, die Studien 2 und 3 waren Observationsstudien und alle drei Studien schlossen nur ein kleines Patientenkollektiv ein.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Gemäss der von Swissmedic genehmigten Fachinformation (Stand Februar 2021) gibt es keine festen Regeln für das Dosierungsschema, da abhängig vom jeweiligen Patienten grosse Unterschiede hinsichtlich des Blasendrucks und der für die Besserung der neurogenen Detrusorüberaktivität erforderlichen Dosen bestehen. Das Dosierungsschema muss daher individuell und entsprechend den Notwendigkeiten der Patienten festgelegt werden. Folgende Dosierungen werden in der Fachinformation empfohlen:

Altersgruppe	Alter [Jahre]	Empfohlene tägliche Anfangsdosis [mg]	Empfohlene Tagesdosis insgesamt [mg]
Kinder	6 - 12	2	2 - 30
Jugendliche	12 - 18	10	10 - 40
Erwachsene	19 - 65	10	10 - 40
Ältere Patienten	ab 65	10	10 - 30

Es werden Einzeldosen von 2 mg, 5 mg und 10mg empfohlen, diese werden 1 bis 4 mal täglich appliziert.

Die Zulassungsinhaberin rechnet mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 20 mg für Kinder und 25 mg für Erwachsene. Eine Packung enthält 100 sterile Fertigspritzen à 10 ml und reicht somit gemäss Zulassungsinhaberin für eine Therapie von 50 resp. 40 Tagen.

In der Fachinformation wird festgehalten: «Die Fertigspritzen enthalten jeweils eine Einzeldosis. Nicht verwendetes Arzneimittel muss umgehend entsorgt werden.»

Abhängig von der Applikationsfrequenz reicht eine Packung VESOXX mit 100 Fertigspritzen für 25 Tage (4 mal tägliche Applikation; Erwachsene), für ca. 33 Tage (3 mal tägliche Applikation; Kinder, Jugendliche, Erwachsene oder ältere Patienten), für 50 Tage (2 mal tägliche Applikation; Kinder, Jugendliche, Erwachsene oder ältere Patienten) oder für 100 Tage (1 mal tägliche Applikation; Kinder). Der Verwurf ist abhängig von der Einzeldosis und beträgt v.a. bei Kindern bis 12 Jahre jeweils zwischen 5 und 8 ml pro Applikation. Da die Dosierung individuell erfolgt, ist die Menge an Verwurf stark abhängig von Einzeldosis und Applikationsfrequenz.

In Österreich und Deutschland ist Vesoxx 1 mg/ml ebenfalls im Handel in einer Packungsgrösse von 100 Fertigspritzen à 10 ml.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Vesoxx wurde dezentral zugelassen. Nachfolgend ein Auszug aus dem Public Assessment Report (25. April 2019) der Niederlande.

«Discussion on the clinical aspects

[...] The results reported in the various studies, together with the advice given in various guidelines, indicate that intravesical instillation with oxybutynin is an effective and safe technique in the treatment of neurogenic bladder and that intravesical oxybutynin seems to be effective in treating incontinence and may have some protective effect on the lower urinary tract by reducing detrusor pressure below 40 cm H₂O. Taken together the use of this intravesical oxybutynin product as a last resort treatment is positive. The MAH demonstrated comparability of Vesolox with other formulations of the same active substance, which have been used in published clinical trials. Furthermore, prescription data of the proposed drug product demonstrated systematic clinical use for at least ten years. »

FDA

Oxybutynin zur intravesikalen Anwendung ist in den USA nicht zugelassen.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG/GB-A/AKDAE: Es liegt keine Beurteilung für intravesikales Oxybutynin vor.

NICE: Es liegt keine Beurteilung für intravesikales Oxybutynin vor. Lediglich die orale Anwendung von Antimuskarinika wird behandelt.

SMC/NCPE: Es liegen keine Beurteilungen für intravesikales Oxybutynin vor.

HAS: Es liegt keine Beurteilung für intravesikales Oxybutynin vor.

TLV: Es liegt keine Beurteilung für intravesikales Oxybutynin vor.

Australien: Es liegt keine Beurteilung für intravesikales Oxybutynin vor.

Medizinischer Bedarf

Eine neurogene Detrusorüberaktivität führt zu verschiedenen urologischen Symptomen welche die Lebensqualität von Betroffenen stark einschränkt. Des Weiteren kann eine neurogene Detrusorüberaktivität zu einem dauerhaft erhöhten Blasendruck, und dieser wiederum zu Nierenschädigung führen.

Die europäischen Guidelines, welche die Möglichkeit einer intravesikalen Anwendung von Oxybutynin erwähnen, stufen dieses als sichere Alternative zur oralen Anwendung ein, wenn diese nicht vertragen wird. Nicht in allen Guidelines wird jedoch auf die Möglichkeit einer intravesikalen Anwendung eingegangen. Auch die kanadischen Guidelines erwähnen intravesikales Oxybutynin als sichere Therapiemöglichkeit bei neurogener Detrusorüberaktivität. Es liegen keine Beurteilungen von ausländischen Institutionen vor und auch in der Sekundärliteratur findet diese Therapiemöglichkeit keine Erwähnung. Intravesikale Oxybutyninlösungen werden in der Schweiz bereits angewendet, diese werden als Magistralrezeptur hergestellt.

Grundsätzlich besteht ein medizinischer Bedarf für weitere Therapiemöglichkeiten neben oralen Anticholinergika, oralen Agonisten des β -3-Adrenorezeptors und Injektionen mit Botulinumtoxin bei neurogener Detrusorüberaktivität.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die intravesikale Therapie mit Oxybutynin wird je nach Patient in einer individuellen Einzeldosierung von 2 bis 10 mg ein bis vier Mal täglich angewendet. Da eine Spritze nach Anbruch sofort entsorgt werden muss, genügt die angebotene Packung zu 100 Spritzen für eine Dauer von mindestens 25 und maximal 100 Tagen. Die erforderliche Packungsgrösse resp. Dosisstärke ist somit vorhanden. Der Platz von intravesikalem Oxybutynin in der Therapie der Detrusorüberaktivität wird nicht von allen Guidelines gleich beurteilt und die Möglichkeit dessen Anwendung wird nicht in allen Leitlinien erwähnt.

Ein medizinischer Bedarf für intravesikale Oxybutynin-Präparate in der Schweiz ist grundsätzlich vorhanden. Dieser Bedarf wird heute mit Magistralrezepturen abgedeckt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für VESOXX, 100 Fertigspritzen zu 10 ml inkl. FARCO Stufenkegeladapter 100 Stk., 1 mg/ml:

Präparat (Wirkstoff)	gal. Form	Konzentration	Dosis Einzelbehältnis [U resp. mg]	Packungsgrösse [Stk.]	FAP [Fr.]	Dosierung pro Anwendung [U resp. mg]	Tägliche Anzahl Anwendungen (Ø Erwachsene)	Anwendungen pro Jahr	Jahrestherapiekosten [Fr.]
Botox (Botulinumtoxin A)	Amp.		100	1	220.25	200		4	1'762.00
Vesoxx (Oxybutyninhydrochlorid)	Lsg. Intra- vesikal	1 mg/ml	10	100		10	3	1'095	
								Jahres-TQV- Niveau	1'762.00
								TQV-Preis [Fr.]	160.91

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 28. April 2022, Preisen aus 4 Referenzländern (A, B, D, NL) und einem Wechselkurs zu Fr. 1.08/Euro. Daraus resultieren folgende Preise:

	APV (FAP)
Vesoxx, Lösung zur intravesikalen Anwendung, 1 mg/ml, 100 Fertigspritzen zu 10 ml (exkl. Stufenkegeladapter)	Fr. 1'843.32
FARCO Stufenkegeladapter 100 Stk.	Fr. 210.21
Vesoxx, Lösung zur intravesikalen Anwendung, 1 mg/ml, 100 Fertigspritzen zu 10 ml inkl. FARCO Stufenkegeladapter 100 Stk.	Fr. 2'053.53

- der Preis nach 1:1 Gewichtung von APV und TQV beträgt:

	APV	TQV	(APV+TQV)/2
Lösung zur intravesikalen Anwendung, 1 mg/ml, 100 Fertigspritzen zu 10 ml inkl. FARCO Stufenkegeladapter 100 Stk.	Fr. 2'053.53	Fr. 160.91	Fr. 1'107.22

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Lösung zur intravesikalen Anwendung, 1 mg/ml, 100 Fertigspritzen zu 10 ml inkl. FARCO Stufenkegeladapter 100 Stk.	Fr. 1'107.22	Fr. 1'275.85

- mit einer Limitierung:

„Befristete Limitation bis 31. August 2025

VESOXX wird vergütet zur Unterdrückung einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind.

Die Erstverordnung und die erstmalige Dosisanpassung muss von einem Neuro-Urologen unter engmaschiger urodynamischer Kontrolle durchgeführt werden.

VESOXX wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (zur Behandlung am 2. EAK Termin 2025, Einreichung voraussichtlich bis am 25. Januar 2025) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von VESOXX ab dem 01. September 2025 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2025.