

**Toksyna botulinowa typu A
(BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u
pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wy-
pieracza pęcherza moczowego
o podłożu neurogennym**

Analiza kliniczna



Warszawa

2013

Autorzy raportu:

[REDACTED] – HealthQuest
Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Allergan Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 94
00-807 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

4.2.6.4.2	Zmiana $P_{detmax} IDC$ - populacja ogólna	55
4.2.6.4.3	Zmiana $V_{Pmax} IDC$ - populacja ogólna	59
4.2.6.4.4	Zmiana VPV - populacja ogólna	61
4.2.6.4.5	Zmiana DC - populacja ogólna	64
4.2.6.4.6	Brak mimowolnych skurczów wypieracza	66
4.2.6.5	Jakość życia	67
4.2.6.5.1	I-QOL w populacji ogólnej	67
4.2.6.5.2	I-QOL w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym	76
4.2.6.5.3	I-QOL w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego	76
4.2.6.5.4	OAB-PSTQ w populacji ogólnej	77
4.2.6.5.5	PGA w populacji ogólnej	79
4.2.7	Bezpieczeństwo	82
4.2.7.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane	82
4.2.7.2	Zdarzenia niepożądane	82
4.2.7.3	Infekcja dróg moczowych	84
4.2.7.4	Zatrzymanie moczu	88
4.2.7.5	Krwiomocz	92
4.2.7.6	Trudności w oddawaniu moczu	94
4.2.7.7	Konieczność wykonania CIC	95
4.2.7.8	Zmiana PVR	96
4.2.7.9	PVR ≥ 200 ml	98
4.2.7.10	Ból pęcherza moczowego	99
4.2.7.11	Nietrzymanie moczu	100
4.2.7.12	Zaburzenia żołądka i jelit	101
4.2.7.13	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	104
4.2.7.14	Zaburzenia układu nerwowego	109
4.2.7.15	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	112
4.2.7.16	Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych ..	115
4.2.7.17	Informacje z URPL, FDA i EMA	121
5	OGRANICZENIA ANALIZY	122
6	DYSKUSJA	124
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	124

6.2 Wyniki	124
6.3 Wyniki innych analiz	136
6.4 Wyniki obserwacji długoterminowej.....	136
7 WNIOSKI	142
8 ANEKS	143
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności produktu BOTOX® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 29.04.2013	143
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności produktu BOTOX® w bazie EMBASE na dzień 29.04.2013	144
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności produktu BOTOX® w bazie Cochrane na dzień 29.04.2013	145
8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	146
8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 147	
8.6 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu	150
8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	151
8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.....	153
8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	154
8.10 Badania kliniczne w toku dotyczące toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z neurogenną nadaktywnością mięśnia wypieracza: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com).....	156
8.11 Kwestionariusz I-QOL.....	159
8.12 Kwestionariusz OAB-PSTQ i PGA	160
8.13 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy	161
8.14 Kryteria oceny według GRADE.....	167
8.15 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	169
SPIS TABEL.....	171
SPIS RYCIN.....	175
PIŚMIENNICTWO.....	178

SKRÓTY I AKRONIMY

ALB	domena kwestionariusza I-QOL dotycząca unikania i ograniczania zachowania (ang. <i>avoidance and limiting behavior</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BTX-A	toksyna botulinowa A
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIC	czyste przerywane cewnikowanie (ang. <i>clean intermittent catheterization</i>)
DC	podatność ścian pęcherza (ang. <i>detrusor compliance</i>)
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
I-QOL	kwestionariusz jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu (ang. <i>Incontinence Quality of Life</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
j.	jednostka produktu leczniczego BOTOX®
MCC	maksymalna cystometryczna pojemność pęcherza moczowego (ang. <i>maximum cystometric capacity</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MID	najmniejsza istotna klinicznie zmiana (ang. <i>minimal important difference</i>)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. <i>multiple sclerosis</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

N	liczba pacjentów w grupie
NDO	nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym (ang. <i>neurogenic detrusor overactivity</i>)
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
OAB-PSTQ	kwestionariusz satysfakcji leczenia nadczynności pęcherza moczowego (ang. <i>Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
P _{detmax} IDC	maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu mięśnia wypieracza (ang. <i>maximum detrusor pressure during first involuntary detrusor contraction</i>) inaczej MDP (ang. <i>maximum detrusor pressure</i>)
PGA	odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (ang. <i>patient's global assessment</i>)
PP	wg protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
PSI	domena kwestionariusza I-QOL dotycząca oddziaływania psychosocjologicznego (ang. <i>psychosocial impacts</i>)
PVR	objętość zalegającego moczu (ang. <i>post-void residual urine volume</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative difference</i>)
SCI	uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord injury</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	domena kwestionariusza I-QOL dotycząca skrępowania w sytuacjach wymagających kontaktów społecznych (ang. <i>social embarrassment</i>)
V _{Pmax} IDC	maksymalna objętość płynu w pęcherzu podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza (ang. <i>volume at first involuntary detrusor contraction</i>) inaczej RDV (ang. <i>reflex detrusor volume</i>)

VPV	objętość moczu wydalana na mikcję (ang. <i>volume per void</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Nadreaktywność mięśnia wypieracza (NDO) jest mimowolną, nadmierną czynnością skurczową tego mięśnia w reakcji na wypełnienie pęcherza moczem, mogącą prowadzić do wystąpienia nietrzymania moczu. NDO o podłożu neurogennym jest skutkiem schorzeń neurologicznych takich jak uraz rdzenia kręgowego lub stwardnienie rozsiane.

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) to egzotoksyna wytwarzana przez laseczki *Clostridium botulinum*. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu uwalniania acetylocholiny w obrębie połączeń nerwowo-mięśniowych, czego rezultatem jest rozkurcz i rozluźnienie mięśnia.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii toksyną botulinową typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym (NDO) po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki innych analiz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki obserwacji długoterminowej

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

SŁOWA KLUCZOWE

BOTOX®, toksyna botulinowa typu A, nietrzymanie moczu, nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym (NDO)

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – analiza problemu decyzyjnego BOTOX®.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii toksyną botulinową typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	chorzy z nadreaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
Interwencja	toksyna botulinowa typu A (BOTOX®)
Komparator	<ul style="list-style-type: none">• placebo (naturalny przebieg choroby)
Miary efektów	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">• zmiana w liczbie epizodów nietrzymania moczu w porównaniu do wartości początkowej,• zmiana parametrów urodynamicznych takich jak:<ul style="list-style-type: none">○ maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego,○ maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu,○ maksymalna objętość moczu przy pierwszym mimowolnym skurczu mięśnia wypieracza,○ podatność ściany pęcherza,○ objętość oddawanego moczu,• jakość życia. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">• odsetek infekcji dróg moczowych,• odsetek pacjentów, u których wystąpiło zatrzymanie moczu,• objętość moczu zalegającego po mikcji u pacjentów nie stosujących czystego przerywanego cewnikowania,• konieczność wykonania czystego cewnikowania przerywanego,• zdarzenia niepożądane raportowane podczas badań.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano leczenie toksyną botulinową typu A (BTX-A, BOTOX®) z placebo w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących BTX-A oraz wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym:

- MEDLINE (PubMed): 1966 -29.04.2013
- EMBASE: 1980 -29.04.2013,
- Cochrane Library: do 29.04.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

[REDACTED]

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

[REDACTED]

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([REDACTED]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED]). Selekcja dotyczyła publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,
<i>Populacja:</i>	dorośli z nietrzymaniem moczu z nadaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym po urazach rdzenia kręgowego lub ze stwardnieniem rozsianym,

<i>Rodzaj interwencji:</i>	toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w dawce 200 j. podawana zgodnie z zarejestrowanym schematem, ¹
<i>Porównanie:</i>	placebo,
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe,
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza (aneks 8.5) przez jednego z autorów opracowania (■) a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

¹ Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu BOTOX® i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej (źródło: ChPL BOTOX®). Różni producenci produkujący toksynę botulinową typu A opracowali odmienne technologie izolacji, ekstrakcji i oczyszczania toksyny. Chociaż poszczególne produkty zawierające BTX-A są tego samego serotypu, ich dawka, skuteczność, czas działania i profil bezpieczeństwa są różne i z tego powodu nie powinny być uważane za równoważne. (źródło: Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. Eur Urol 2003; 44:165-74.)

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4)². Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*),
- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 2).

Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

[Redacted text block]

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono wstępnie 13 prac. Tylko dwie z odnalezionych publikacji miały cechy przeglądu systematycznego i spełniały warunki włączenia do raportu.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tab. 3. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 19 prac przedstawiających wyniki badań klinicznych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

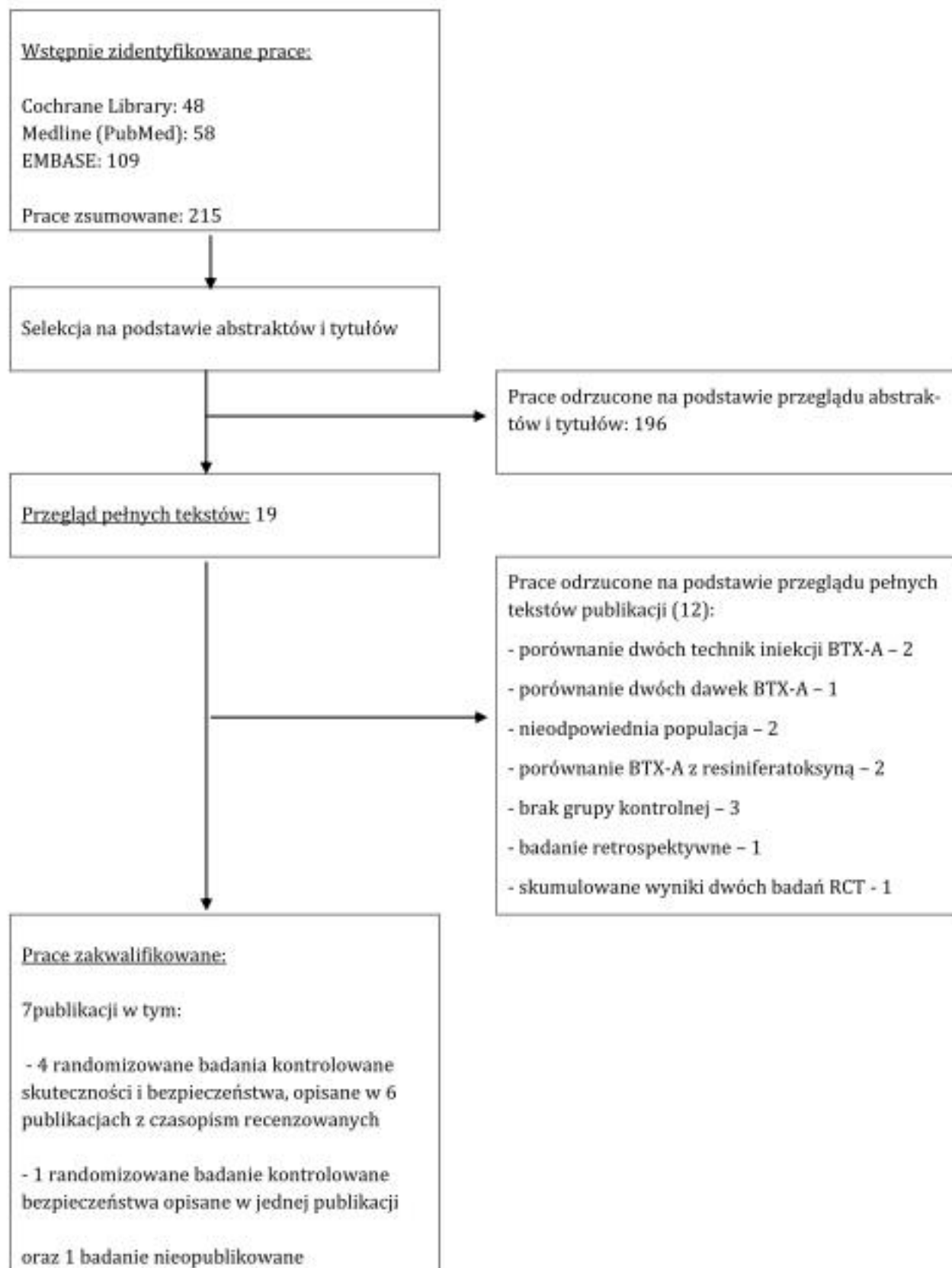


Oboje analityków było zgodnych, co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Zestawienie randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 8.8. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.9.

Badania BTX-A w leczeniu nietrzymania moczu w wyniku NDO w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.10.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO (diagram QUOROM).



Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO.

[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.6.

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.



Wyniki oceny jakości badań zestawiono w Tab. 5.

² Dotyczy badań włączonych do przeglądu skuteczności terapii, tj. z wyłączeniem badania Herschorn 2011

Tab. 5. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna

[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										

4.2.4 Opis populacji

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były zbliżonej we wszystkich włączonych badaniach. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dokładną charakterystykę populacji zamieszczono w Tab. 7.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
* [REDACTED]		

Tab. 7. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.

[Redacted]											
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.5 Opis punktów końcowych

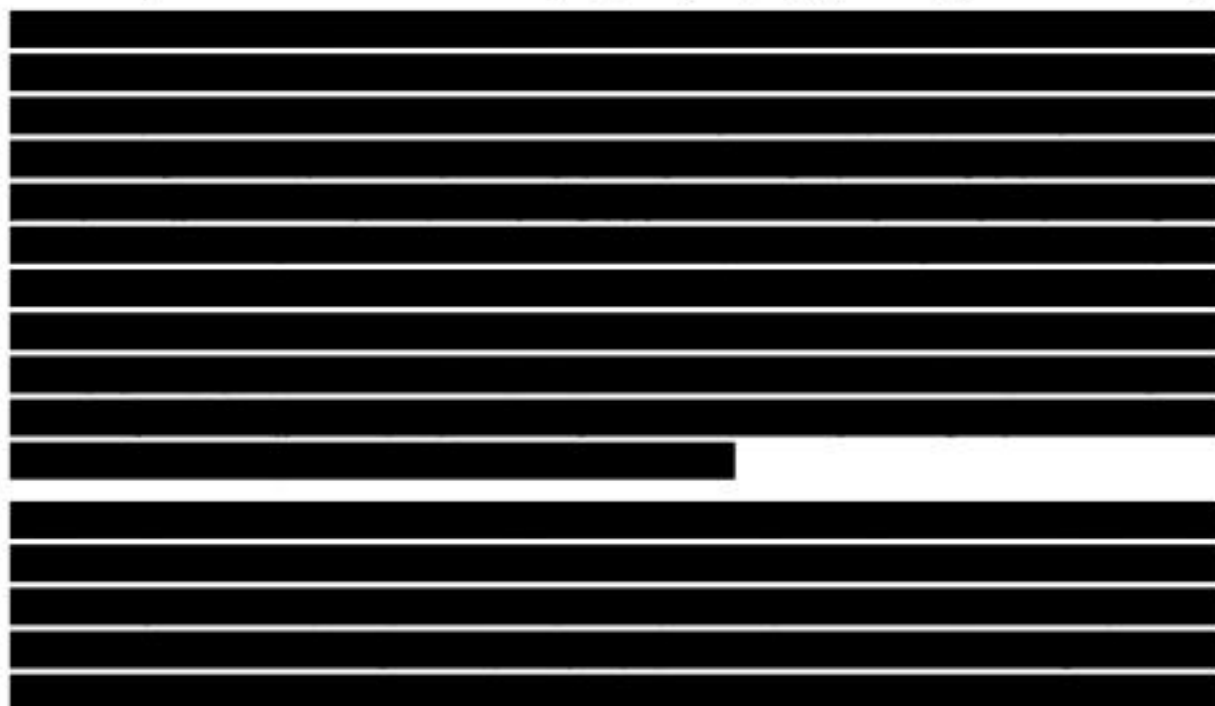
Głównym punktem końcowym badań była zmiana częstości epizodów nietrzymania moczu po 6 tygodniach od zabiegu względem wartości z początku badania. Oceniane punkty końcowe w poszczególnych badaniach zestawiono w Tab. 8.

W badaniach zostały ocenione również wyniki badania urodynamicznego:

- $P_{detmax}IDC$ – maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza. Jest to ciśnienie panujące w pęcherzu pomniejszone o ciśnienie panujące w jamie brzusznej;
- MCC – maksymalna cystometryczna pojemność pęcherza moczowego;
- $V_{Pmax}IDC$ – maksymalna objętość płynu w pęcherzu podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza;
- CD – podatność ścian pęcherza to zależność pomiędzy przyrostem objętości a przyrostem ciśnienia panującego w pęcherzu. Parametr ten jest miarą elastyczności pęcherza i podatności na rozciąganie.¹⁷ Obliczany jest poprzez podzielenie zmiany objętości przez zmianę ciśnienia wypieracza.¹⁸ Dolna granica to wartości od 12,5 do 30 ml/cm H₂O;¹⁹
- PVR – objętość zalegającego moczu po mikcji.

W badaniach oceniono wpływ leczenia na jakość życia za pomocą:

- kwestionariusza I-QOL (ang. *Incontinence Quality of Life*),
- kwestionariusza OAB-PSTQ (ang. *Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire*),
- odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta (PGA, ang. *patient's global assessment*).



*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna*

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]							

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted section header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted section header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.7 Bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo w leczeniu nietrzymania moczu w wyniku NDO. Analizę bezpieczeństwa poszerzono o wyższe dawkowanie BTX-A niż niezarejestrowane w leczeniu NDO tj. 300 j.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna

Lp.	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Wiek			Ciepłota ciała			Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
			Przed	W trakcie	Po	Przed	W trakcie	Po			
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.7.17 Informacje z URPL, FDA i EMA

[Redacted content]

5 OGRANICZENIA ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu spowodowanego nadczynnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych określono za pomocą skali Jadad.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2 Wyniki

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 59. Podsumowanie wyników skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo w populacji ogólnej.

[REDACTED]							
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]							
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■	

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■
[REDACTED]						
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]						
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]						
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna

[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]						
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■

Tab. 60 Podsumowanie wyników bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo, dotyczących zdarzeń niepożądanych ogółem i zaburzeń układu moczowego, w populacji ogólnej.

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

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna

[REDACTED]	■		■	[REDACTED]			■
	■		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]	■		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■
	■		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■
[REDACTED]	■		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■
	■		■	[REDACTED]	[REDACTED]		■
[REDACTED]	■		■	[REDACTED]			■
	■		■	[REDACTED]			■
[REDACTED]	■		■	[REDACTED]			■
	■		■	[REDACTED]			■

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna

[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3 Wyniki innych analiz

Do dnia 29. 04.2013 odnaleziono dwa przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność BTX-A spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

[Redacted content]

6.4 Wyniki obserwacji długoterminowej

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

7 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności produktu BOTOX® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 29.04.2013

1.	████████████████████	6165
2.	████████████████████	282
3.	██████████████	3063
4.	████████████████	8
5.	████████████████	63
6.	██████████████	7399
7.	████████████████████	298
8.	██████████████	23
9.	██████████████	24
10.	██████	1217
11.	██████████████	1434
12.	██████	67
13.	████████████████	342546
14.	██████████████	85416
15.	██████████	286414
16.	██████	148215
17.	██████████	1587294
18.	██████████	195553
19.	██████	328775
20.	██████	1278967
21.	████████████████████	3150725
22.	██████	58

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności produktu BOTOX® w bazie EMBASE na dzień 29.04.2013

1.	[REDACTED]	483
2.	[REDACTED]	5554
3.	[REDACTED]	5554
4.	[REDACTED]	9
5.	[REDACTED] [REDACTED]	55
6.	[REDACTED]	5854
7.	[REDACTED]	10858
8.	[REDACTED]	10858
9.	[REDACTED]	10858
10.	[REDACTED]	10858
11.	[REDACTED]	10858
12.	[REDACTED]	10858
13.	[REDACTED]	466
14.	[REDACTED]	285265
15.	[REDACTED]	372802
16.	[REDACTED]	321423
17.	[REDACTED]	167200
18.	[REDACTED]	187004
19.	[REDACTED]	356234
20.	[REDACTED]	1272431
21.	[REDACTED]	1906548
22.	[REDACTED]	109

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności produktu BOTOX® w bazie Cochrane na dzień 29.04.2013

1.	[REDACTED]	155
2.	[REDACTED]	55
3.	[REDACTED]	3089
4.	[REDACTED]	240
5.	[REDACTED]	2
6.	[REDACTED]	31
7.	[REDACTED]	3137
8.	[REDACTED]	571
9.	[REDACTED]	794
10.	[REDACTED]	60
11.	[REDACTED]	29
12.	[REDACTED]	4
13.	[REDACTED]	221
14.	[REDACTED]	849
15.	[REDACTED]	48
16.	[REDACTED]	1
17.	[REDACTED]	5
18.	[REDACTED]	37
19.	[REDACTED]	0
20.	[REDACTED]	1
21.	[REDACTED]	4
22.	[REDACTED]	0

8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.

8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna*

8.6 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu

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

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

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

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

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

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

*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
- analiza kliniczna*

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

8.10 Badania kliniczne w toku dotyczące toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z neurogenną nadaktywnością mięśnia wypieracza: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

Poniżej zestawiono nieopublikowane badania kliniczne dotyczące stosowania BTX-A w przedmiotowym wskazaniu. Badania, dla których dostępne były wyniki włączono do niniejszego raportu (NCT00575016). Wstępne wyniki badania długoterminowego (NCT00876447) opisano w dyskusji, rozdział 6.4.

Tytuł badania:	Prospective Randomized Double-blind Trial of Intravesical Injection of Botulinum Toxin A Versus Saline for Neurogenic Detrusor Overactivity and Urinary Incontinence Related to Spinal Cord Injury or Multiple Sclerosis
Nr ident.:	NCT01091727
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01091727
Sponsor:	Sunnybrook Health Sciences Centre
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • BTX-A 300 j. • placebo
Wskazanie:	nadreaktywność mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym (NDO)
Początek badania/zakończenie badania:	październik 2007/kwiecień 2009

Tytuł badania:	A Comparison Study of Oxybutynin and Botulinum Toxin for Neurogenic Detrusor Overactivity.
Nr ident.:	NCT01477736
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01477736
Sponsor:	Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • oksybutynina o natychmiastowym uwalnianiu p.o. 5 mg 3x na dobę • BTX-A 300 j.
Wskazanie:	nadczynność mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym (NDO) u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego
Początek badania/zakończenie badania:	styczeń 2009/listopad 2010

Tytuł badania:	Safety and Efficacy Study of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neurogenic Overactive Bladder
Nr ident.:	NCT00575016
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575016
Sponsor:	Allergan
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• 1. cykl BTX-A 50 U; 2 cykl BTX-A 200 j.• 1. cykl BTX-A 100 U; 2 cykl BTX-A 200 j.• 1. cykl BTX-A 200 j.; 2 cykl BTX-A 200 j.• 1. cykl placebo 2; cykl BTX-A 200 j.
Wskazanie:	nadczynność pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, będąca skutkiem urazu rdzenia kręgowego
Początek badania/zakończenie badania:	grudzień 2007/lipiec 2010

Tytuł badania:	A Long-term Follow-up Study of Botulinum Toxin Type A in Patients With Overactive Bladder as a Result of Spinal Injury or Multiple Sclerosis
Nr ident.:	NCT00876447
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00876447
Sponsor:	Allergan
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• BTX-A 200 j.• BTX-A 300 j. (dawka wycofana z badania, wszyscy pacjenci mają otrzymać 200 j.)
Wskazanie:	nadczynność pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, będąca skutkiem urazu rdzenia kręgowego lub stwardnienia rozsianego
Początek badania/zakończenie badania:	styczeń 2009/grudzień 2013

<i>Tytuł badania:</i>	Safety and Efficacy Study of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neurogenic Overactive Bladder
<i>Nr ident.:</i>	NCT00439140
<i>Źródło:</i>	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00439140
<i>Sponsor:</i>	Allergan
<i>Interwencje:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • BTX-A 200 j. • BTX-A 300 j. (dawka wycofana z badania, wszyscy pacjenci mają otrzymać 200 j.) • placebo
<i>Wskazanie:</i>	nadczynność pęcherza moczowego o podłożu neurogennym będącego skutkiem urazu rdzenia kręgowego lub stwardnienia rozsianego
<i>Początek badania/zakończenie badania:</i>	czerwiec 2007/grudzień 2012

<i>Tytuł badania:</i>	Prevention of Bladder Dysfunction in Acute Spinal Cord Injury. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Explore the Effect of Early Treatment With Onabotulinumtoxin A on Development of Detrusor Overactivity
<i>Nr ident.:</i>	NCT01698138
<i>Źródło:</i>	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01698138
<i>Sponsor:</i>	Allergan
<i>Interwencje:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • BTX-A 300 j. • placebo
<i>Wskazanie:</i>	nadczynność pęcherza moczowego o podłożu neurogennym będącego skutkiem urazu rdzenia kręgowego
<i>Początek badania/zakończenie badania:</i>	wrzesień 2012/wrzesień 2016

8.11 Kwestionariusz I-QOL

Incontinence Quality of Life (I-QOL) Instrument*

- Q1. I worry about not being able to get to the toilet on time.
- Q2. I worry about coughing and sneezing.
- Q3. I have to be careful about standing up after sitting down.
- Q4. I worry where the toilets are in new places.
- Q5. I feel depressed.
- Q6. I don't feel free to leave my home for long periods of time.
- Q7. I feel frustrated because my UI prevents me from doing what I want.
- Q8. I worry about others smelling urine on me.
- Q9. Incontinence is always on my mind.
- Q10. It's important for me to make frequent trips to the toilet.
- Q11. Because of my incontinence, it is important to plan every detail in advance.
- Q12. I worry about my incontinence getting worse as I grow older.
- Q13. I have a hard time getting a good night's sleep.
- Q14. I worry about being embarrassed or humiliated because of my incontinence.
- Q15. My incontinence makes me feel like I'm not a healthy person.
- Q16. My UI makes me feel helpless.
- Q17. I get less enjoyment out of life because of my UI.
- Q18. I worry about wetting myself.
- Q19. I feel like I have no control over my bladder.
- Q20. I have to watch what I drink.
- Q21. My UI limits my choice of clothing.
- Q22. I worry about having sex.

All items use the following response scale:

- 1 = Extremely
- 2 = Quite a bit
- 3 = Moderately
- 4 = A little
- 5 = Not at all

Subscale structure:

Avoidance and limiting behavior: items 1, 2, 3, 4, 10, 11, 13, and 20

Psychosocial impacts: items 5, 6, 7, 9, 15, 16, 17, 21, and 22

Social embarrassment: items 8, 12, 14, 18 and 19

Źródło: Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, et al. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology*. 1999 Jan;53(1):71-6.

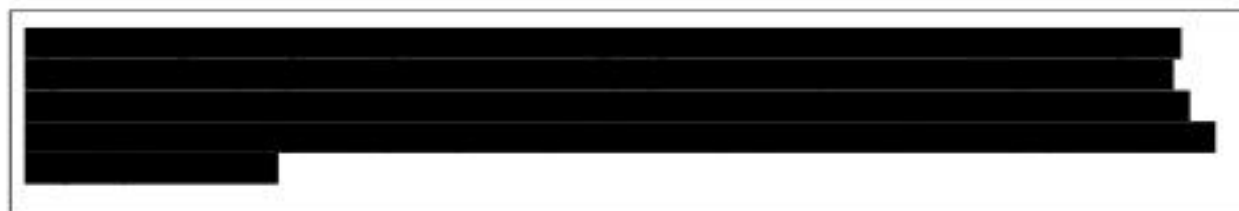
8.12 Kwestionariusz OAB-PSTQ i PGA

Table 1 Modified OAB-PSTQ and PGA item concepts

Question number	Question	Responses
Modified OAB-PSTQ		
	In the past 4 weeks, how satisfied have you been:	
1	•Overall with your current or recent treatment(s)?	1= Very satisfied; 2=Somewhat satisfied;
2	•With your treatment's effect on how frequently you have to urinate during the day?	3= Neutral; 4=Somewhat dissatisfied;
3	•With your treatment's effect on how frequently you have to urinate during the night?	5= Very dissatisfied; 6= Does not apply to me
4	•With your treatment's effect on how frequently you have "wetting accidents" due to laughing, coughing, sneezing, or physical exercise?	
5	•With your treatment's effect on the uncontrollable urge to urinate?	
6	•With your treatment's effect on your ability to freely engage in social, work, or leisure activities with confidence (e.g., sports, hobbies, shopping, etc.)?	
7	•With your treatment's effect on your enjoyment of life?	
8	•With your treatment's effect on reducing fatigue and sleep interruptions?	
9	•With your treatment's effect on travel?	
10	•With your treatment's effect on your relationships with loved ones?	
11	•With your treatment's effect on your ability to engage in sexual activity?	
12	•With the amount of money you spent on your treatment(s) for overactive bladder or urinary incontinence?	
13	•With your treatment's ability to reduce your embarrassment due to your overactive bladder or urinary incontinence?	
14	In the past 4 weeks, how would you rate the side effects due to your treatment?	1= No side effects; 2= Mild side effects; 3= Moderate side effects; 4= Severe side effects
15	Looking back at your primary goal(s) of treatment, how would you rate how effectively the treatment helped you in achieving your stated goals: Goal 1: Goal 2:	1= No progress in achieving this goal; 2= Some progress in achieving this goal; 3= Moderate progress in achieving this goal; 4= Significant progress in achieving this goal; 5= Complete achievement of this goal
16	Looking back at your primary expectation(s) of treatment, how would you rate how effectively the treatment met your stated expectation(s): Expectation 1: Expectation 2:	1= Did not meet this expectation; 2= Somewhat met this expectation; 3= Moderately met this expectation; 4= Significantly met this expectation; 5= Exceeded this expectation
PGA		
	Since your last clinic visit, has there been any change in:	
1	•Your overall symptoms related to your overactive bladder problem?	-7= A very great deal worse; -6= A great deal worse;
2	•Your overall quality of life related to your overactive bladder problem?	-5= A good deal worse; -4= Moderately worse;
3	•Your activity limitations related to your overactive bladder problem?	-3= Somewhat worse; -2= A little worse; -1= Almost the same, hardly any worse at all; 0= No change; 1= Almost the same, hardly any better at all;
4	•Your overall emotions related to your overactive bladder problem?	2= A little better; 3= Somewhat better; 4= Moderately better; 5= A good deal better; 6= A great deal better; 7= A very great deal better

OAB-PSTQ Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire, PGA Patient Global Assessment

Źródło: Brubaker L, Gousse A, Sand P, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecol J.* 2012 Aug;23(8):1017-25.



8.14 Kryteria oceny według GRADE

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

8.15Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 29.04.2013
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
• opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego1
• opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego1
• przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 3.1
• kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2 i 3.3
• wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 2, 4.2.1, 4.2.4
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 2 i 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
• porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 2 i 1.1
• wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2.1, Tab. 4
• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 1.1, Ryc. 1
• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, Tab. 4
• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.6, 4.2.7
• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.2.7.17

§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie przeprowadzono porównanie z placebo, czyli brakiem leczenia przyczynowego, rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

Patrz Analiza problemu decyzyjnego rozdział 4¹

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	17
Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	21
Tab. 3. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	25
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO.....	29
Tab. 5. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	32
Tab. 6. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do opracowania.....	35
Tab. 7. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.....	37
Tab. 8. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	41
Tab. 9. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana częstości występowania epizodów nietrzymania moczu [zdarzeń/tydz.]. Miara wyników: średnia różnica.....	42
Tab. 10. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana częstości występowania epizodów nietrzymania moczu [zdarzeń/tydz.] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	45
Tab. 11. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana częstości występowania epizodów nietrzymania moczu w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	47
Tab. 12. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze zmniejszeniem częstości epizodów nietrzymania moczu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	49
Tab. 13. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: mediana czasu trwania efektu leczenia.....	51
Tab. 14. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana MCC [ml] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	52
Tab. 15. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana MCC [ml] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	54
Tab. 16. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana MCC [ml] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	55
Tab. 17. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $P_{detmax}IDC$ [cm H ₂ O] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	56
Tab. 18. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $P_{detmax}IDC$ [cm H ₂ O] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	57
Tab. 19. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $P_{detmax}IDC$ [cm H ₂ O] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	58
Tab. 20. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $V_{Pmax}IDC$ [ml] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	60

Tab. 21. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $V_{Pmax}IDC$ [ml] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	61
Tab. 22. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $V_{Pmax}IDC$ [ml] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	61
Tab. 23. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana VPV [ml] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	62
Tab. 24. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana VPV [ml] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	63
Tab. 25. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana VPV [ml] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	64
Tab. 26. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana DC [ml/cm H ₂ O] w populacji ogólnej. Miara wyników: średnia różnica.....	65
Tab. 27. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana DC [ml/cm H ₂ O] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	65
Tab. 28. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana DC [ml/cm H ₂ O] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	66
Tab. 29. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów bez IDC. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	66
Tab. 30. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza I-QOL w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	68
Tab. 31. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: wystąpienie MID względem stanu początkowego w ogólnym wyniku kwestionariusza I-QOL. Miara wyników: ryzyko względne.....	70
Tab. 32. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w badaniu Schurch 2005: wystąpienie MID względem stanu początkowego w domenie dotyczącej unikania i ograniczenia zachowania kwestionariusza I-QOL. Miara wyników: ryzyko względne.....	72
Tab. 33. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w badaniu Cruz 2011: zmiana wyniku w domenie dotyczącej unikania i ograniczenia zachowania kwestionariusza I-QOL. Miara wyniku: średnia różnica.....	73
Tab. 34. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w badaniu Schurch 2005: wystąpienie MID względem stanu początkowego w domenie dotyczącej oddziaływania psychosocjologicznego kwestionariusza I-QOL. Miara wyników: ryzyko względne.....	74
Tab. 35. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w badaniu Cruz 2011: zmiana wyniku w domenie dotyczącej oddziaływania psychosocjologicznego kwestionariusza I-QOL. Miara wyniku: średnia różnica.....	74
Tab. 36. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w badaniu Schurch 2005: wystąpienie MID względem stanu początkowego w domenie dotyczącej skrępowania w sytuacjach wymagających kontaktów społecznych kwestionariusza I-QOL. Miara wyników: ryzyko względne.....	75
Tab. 37. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w badaniu Cruz 2011: zmiana wyniku w domenie dotyczącej skrępowania w sytuacjach wymagających kontaktów społecznych kwestionariusza I-QOL. Miara wyniku: średnia różnica.....	76
Tab. 38. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza I-QOL w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	76

Tab. 39. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza I-QOL w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	77
Tab. 40. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: ocena satysfakcji z leczenia, założonych efektów i oczekiwań wobec leczenia, mierzona kwestionariuszem OAB-PSTQ w badaniu Cruz 2011. Miara wyniku: ryzyko względne.....	79
Tab. 41. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	82
Tab. 42. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	83
Tab. 43. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: infekcja dróg moczowych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	85
Tab. 44. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: infekcja dróg moczowych w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	87
Tab. 45. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zatrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	89
Tab. 46. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zatrzymanie moczu w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	91
Tab. 47. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: krwimocz. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	93
Tab. 48. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: trudności w oddawaniu moczu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	95
Tab. 49. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: konieczność wykonania CIC. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	95
Tab. 50. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana PVR [ml]. Miara wyników: średnia różnica.....	97
Tab. 51. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: pacjenci z PVR \geq 200 ml. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	99
Tab. 52. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: ból pęcherza moczowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	100
Tab. 53. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: nietrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	100
Tab. 54. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zaburzenia żołądka i jelit. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	102
Tab. 55. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	106
Tab. 56. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zaburzenia układu nerwowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	110
Tab. 57. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	113
Tab. 58. Bezpieczeństwo BTX-A w porównaniu z placebo: pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	116
Tab. 59. Podsumowanie wyników skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo w populacji ogólnej.....	127

Tab. 60 Podsumowanie wyników bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo, dotyczących zdarzeń niepożądanych ogółem i zaburzeń układu moczowego, w populacji ogólnej.	130
Tab. 61. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	132
Tab. 62. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia kolejnymi cyklami BTX-A 200 j. i 300 j. w badaniu Kennelly 2013.....	139

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO (diagram QUOROM).....	27
Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana częstości występowania epizodów nietrzymania moczu [zdarzeń/tydz.] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	44
Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana częstości występowania epizodów nietrzymania moczu [zdarzeń/tydz.] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	46
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana częstości występowania epizodów nietrzymania moczu [zdarzeń/tydz.] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	48
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmniejszenie częstości epizodów nietrzymania moczu w populacji ogólnej. Miara wyników: ryzyko względne.....	50
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana MCC [ml] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	53
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana MCC [ml] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	54
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana MCC [ml] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	55
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $P_{detmax}IDC$ [cm H ₂ O] w ogólnej populacji pacjentów. Miara wyników: średnia różnica.....	57
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $P_{detmax}IDC$ [cm H ₂ O] w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Miara wyników: średnia różnica.....	58
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności BTX-A w porównaniu z placebo: zmiana $P_{detmax}IDC$ [cm H ₂ O] w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Miara wyników: średnia różnica.....	59
Ryc. 12. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza I-QOL podczas badania Cruz 2011 (źródło: Sussman et al., <i>Neurourol Urodyn.</i> 2013 Mar;32(3):242-9).....	69
Ryc. 13. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza I-QOL w zależności od konieczności przeprowadzenia czystego przerywanego cewnikowania (CIC) u pacjentów wcześniej niecewnikowanych podczas badania Cruz 2011 (źródło: Sussman et al., <i>Neurourol Urodyn.</i> 2013 Mar;32(3):242-9).....	69
Ryc. 14. Mediana całkowitego wyniku kwestionariusza I-QOL podczas badania Schurch 2005. (źródło: Schurch et al., <i>Eur Urol.</i> 2007 Sep;52(3):850-8.).....	70
Ryc. 15. Skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo: wystąpienie MID względem stanu początkowego w ogólnym wyniku kwestionariusza I-QOL. Miara wyników: ryzyko względne.....	71
Ryc. 16. Mediana wyniku domeny kwestionariusza I-QOL dotyczącej zachowania limitującego i unikania podczas badania Schurch 2005 (źródło: Schurch et al., <i>Eur Urol.</i> 2007 Sep;52(3):850-8.).....	72

Ryc. 17. Mediana wyniku domeny kwestionariusza I-QOL dotyczącej oddziaływania psychosocjologicznego podczas badania Schurch 2005 (źródło: Schurch et al., Eur Urol. 2007 Sep;52(3):850-8.).....	73
Ryc. 18. Mediana wyniku domeny kwestionariusza I-QOL dotyczącej skrupowanie w sytuacjach wymagających kontaktów społecznych podczas badania Schurch 2005 (źródło: Schurch et al., Eur Urol. 2007 Sep;52(3):850-8.).....	75
Ryc. 19. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-PSTQ podczas badania Cruz 2011 (źródło: Sussman et al., Neurourol Urodyn. 2013 Mar;32(3):242-9).....	78
Ryc. 20. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-PSTQ w zależności od konieczności przeprowadzenia czystego przerywanego cewnikowania (CIC) podczas badania Cruz 2011 (źródło: Sussman et al., Neurourol Urodyn. 2013 Mar;32(3):242-9).....	78
Ryc. 21. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie, brak zmiany lub poprawa w zakresie poszczególnych pytań kwestionariusza PGA po 6 . i 12. tyg. leczenia podczas badania Cruz 2011: (A) objawy, (B) ogólna jakość życia związana ze zdrowiem, (C) ograniczenie aktywności, (D) ogólnych odczuć związanych z nietrzymaniem moczu (źródło: Sussman et al., Neurourol Urodyn. 2013 Mar;32(3):242-9).....	81
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 200 j. w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	84
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 300 j. w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	84
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 200 j. w porównaniu z placebo: infekcja dróg moczowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	86
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 300 j. w porównaniu z placebo: infekcja dróg moczowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	86
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: infekcja dróg moczowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	88
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego: infekcja dróg moczowych. Miara wyników: ryzyko względne.....	88
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 200 j. w porównaniu z placebo: zatrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne.....	90
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 300 j. w porównaniu z placebo: zatrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne.....	90
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: zatrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne.....	92
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z urazem rdzenia kręgowego: zatrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne.....	92
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 200 j. w porównaniu z placebo: krwimocz. Miara wyników: ryzyko względne.....	94
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 300 j. w porównaniu z placebo: krwimocz. Miara wyników: ryzyko względne.....	94
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: konieczność wykonania CIC. Miara wyników: ryzyko względne.....	96

Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 200 j. w porównaniu z placebo: zmiana PVR [ml]. Miara wyników: średnia różnica.....	97
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A 300 j. w porównaniu z placebo: zmiana PVR [ml]. Miara wyników: średnia różnica.....	98
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: pacjenci z PVR \geq 200 ml. Miara wyników: ryzyko względne.....	99
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: nietrzymanie moczu. Miara wyników: ryzyko względne.....	101
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: biegunka. Miara wyników: ryzyko względne.....	104
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: zaparcia. Miara wyników: ryzyko względne.....	104
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: ból stawów. Miara wyników: ryzyko względne.....	108
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: osłabienie mięśni. Miara wyników: ryzyko względne.....	108
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: skurcze mięśni. Miara wyników: ryzyko względne.....	108
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne.....	112
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: nawrót MS. Miara wyników: ryzyko względne.....	112
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne.....	115
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: zmęczenie. Miara wyników: ryzyko względne.....	115
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: owrzodzenie skóry. Miara wyników: ryzyko względne.....	120
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardzieli. Miara wyników: ryzyko względne.....	120
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo: zgony. Miara wyników: ryzyko względne.....	120
Ryc. 51. Skuteczność BTX-A w kolejnych cyklach leczenia (1-5) podczas badania Kennelly 2013 – średnia zmiana częstości epizodów nietrzymania moczu na tydzień po 6 tyg. obserwacji (źródło: Kennelly M, et al. Urology. 2013 Mar;81(3):491-7).....	137
Ryc. 52. Jakość życia w kolejnych cyklach leczenia BTX-A podczas badania Kennelly 2013 – średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza I-QOL po 6 tyg. obserwacji (źródło: Kennelly M, et al. Urology. 2013 Mar;81(3):491-7).....	138

PIŚMIENICTWO

- ¹ [REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2012.
- ² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- ³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- ⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ⁵ MacDonald R, Monga M, Fink HA, Wilt TJ. Neurotoxin treatments for urinary incontinence in subjects with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *J Spinal Cord Med*. 2008;31(2):157-65.
- ⁶ Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):275-87.
- ⁷ Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):100-19.
- ⁸ Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Gamé X et al. Criteria and best clinical practice guidelines for first intradetrusor injection of botulinum toxin type A to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol*. 2009 Jun;19(6):372-82.
- ⁹ Schurch B, de Sèze M, Denys P et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):196-200.
- ¹⁰ Schurch B, Schulte-Baukloh H. Botulinum Toxin in the Treatment of Neurogenic Bladder in Adults and Children. *European Urology*, 2006, Supplements 679-684.
- ¹¹ Schurch B, Denys P, Kozma CM, et al. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol*. 2007a Sep;52(3):850-8.
- ¹² Cruz F, Herschorn S, Allotta P et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):742-50.
- ¹³ Sussman D, Patel V, Del Popolo G, et al. Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2013 Mar;32(3):242-9.
- ¹⁴ Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2131-9.
- ¹⁵ <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00575016>

- ¹⁶ Herschorn S, Gajewski J, Ethans K et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2229-35.
- ¹⁷ Pisarska M. diagnostyka urodynamiczne w czynnościowej ocenie nietrzymania moczu. *Przegląd Menopauzalny* 2003; 2:28-37
- ¹⁸ Nevéus T, von Gontard A, Hoebeker P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):314-24.
- ¹⁹ Zbrzeźniak M. Urodynamiczność dla opornych II. *Przegląd Urologiczny* 2006/7/4(38): 41-45.
- ²⁰ Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron R. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007b May;88(5):646-52.
- ²¹ Sissins P, Barron R (2005) Reliability and validity of the overactive bladder-patient satisfaction with treatment questionnaire. *Qual Life Res* 14:2032 [Abstract P-2027/1473]
- ²² Barron R. Exploratory and confirmatory factor analysis of an overactive bladder-patient satisfaction with treatment questionnaire. *Qual Life Res* 2005;14:2095.
- ²³ Barron R, Sissins P. Development of a patient satisfaction with treatment questionnaire for overactive bladder (OAB-PSTQ). *Qual Life Res* 2005;14: 2144.
- ²⁴ Wyndaele JJ, Bruschini H, Madersbacher H, et al. Neurological patients need evidence-based urological care. *Neurourol Urodyn*. 2010 Apr;29(4):662-9.
- ²⁵ McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;126:205-9.
- ²⁶ Leoni MEG, Ruz AED. Management of urinary tract infection with in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect* 2002;9:780-5.
- ²⁷ Donnellan SM, Bolton DM. The impact of contemporary bladder management techniques on struvite calculi associated with spinal cord injury. *BJU Int* 1999;84:280-5.
- ²⁸ BOTOX®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-03-07_pl-spc-botox_200u-nat-pl-2013-03_%28clean%29.pdf [dostęp: 16.04.2013]
- ²⁹ Khan S, Game X, Kalsi V, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol*. 2011 Apr;185(4):1344-9.
- ³⁰ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.
- ³¹ Kennelly M, Dmochowski R, Ethans K, et al. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology*. 2013 Mar;81(3):491-7.