



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktu leczniczego  
BOTOX (toksyna botulinowa typu A)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza  
(ICD-10: N31)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-1/2014

Data ukończenia: 24 kwiecień 2014 r.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	– analiza ekonomiczna Wnioskodawcy
<b>Agencja, AOTM</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AKL</b>	– analiza kliniczna Wnioskodawcy
<b>AOTM</b>	– Agencja Oceny technologii Medycznych
<b>ATC</b>	– Klasyfikacja Anatomiczno –Terapeutyczno - Chemiczna
<b>AWA</b>	– analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b>	– (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i> ) – analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy
<b>BSC</b>	– (ang. – <i>Best Supportive Care</i> ) – najlepsze leczenie objawowe
<b>BTX-A</b>	– toksyna botulinowa typu A
<b>CHB</b>	– Cena Hurtowa Brutto
<b>ChPL</b>	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	– (ang. – <i>Confidence Interval</i> ) – przedział ufności
<b>compliance</b>	– stopień dyscypliny terapeutycznej
<b>CUA</b>	– (ang. – <i>Cost-Utility Analysis</i> ) – analiza użyteczności kosztów
<b>DC</b>	– (ang. – <i>Detrusor Compliance</i> ) – podatność ścian pęcherza
<b>DN</b>	– działanie niepożądane
<b>DO</b>	– (ang. – <i>Detrusor Overactivity</i> ) – nadreaktywność wypieracza
<b>EAN</b>	– (ang. – <i>European Article Number</i> ) – Europejski Kod Towarowy
<b>EAU</b>	– (ang. – <i>European Association of Urology</i> ) – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
<b>EMA</b>	– (ang. – <i>European Medicines Agency</i> ) – Europejska Agencja ds. Leków
<b>FDA</b>	– (ang. – <i>Food and Drug Administration</i> ) – amerykańska agencja ds. żywności i leków
<b>ICD-10</b>	– (ang. – <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICS</b>	– ang. <i>International Continence Society</i>
<b>ICUR</b>	– (ang. – <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>IS</b>	– istotność statystyczna
<b>ITT</b>	– (ang. – <i>Intention-To-Treat</i> ) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>j.</b>	– jednostka
<b>JGP</b>	– Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>kD</b>	– kilodalton
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MD</b>	– (ang. – <i>Mean Difference</i> ) – średnia różnica
<b>MZ</b>	– Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	– liczba pacjentów w grupie
<b>NDO</b>	– (ang. – <i>Neurogenic Detrusor Overactivity</i> ) – neurogenna nadreaktywność wypieracza
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NLUTD</b>	– (ang. – <i>Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction</i> ) – neurogenna dysfunkcja dolnych dróg moczowych
<b>NS</b>	– nieistotne statystycznie
<b>OAB</b>	– (ang. – <i>Overactive Bladder</i> ) – pęcherz nadreaktywny
<b>OUN</b>	– Ośrodkowy Układ Nerwowy
<b>p</b>	– (ang. – <i>p-value</i> ) – współczynnik istotności statystycznej
<b>PL</b>	– oceniany projekt programu lekowego
<b>PLC</b>	– placebo
<b>POZ</b>	– Podstawowa Opieka Zdrowotna
<b>PTU</b>	– Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>QALY</b>	– (ang. – <i>Quality-adjusted Life Years</i> ) – lata życia skorygowane o jakość
<b>RCT</b>	– (ang. – <i>Randomized Control Trial</i> ) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
<b>RD</b>	– (ang. – <i>Risk Difference</i> ) – różnica ryzyka
<b>RK</b>	– Rada Konsultacyjna
<b>Rozporządzenie</b>	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą

<b>ws. minimalnych wymagań</b>	spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
<b>RP</b>	– Rada Przejrzystości
<b>RR</b>	– (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i> ) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
<b>SCI</b>	– (ang. – <i>Spinal Cord Injury</i> ) – uszkodzenie rdzenia kręgowego
<b>SD</b>	– (ang. – <i>Standard Deviation</i> ) – odchylenie standardowe
<b>SM</b>	– (ang. – <i>Sclerosis Multiplex</i> ) – stwardnienie rozsiane
<b>śsspż</b>	– środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>Technologia</b>	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>U</b>	– (ang. – <i>unit</i> ) – jednostka
<b>URPL</b>	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	– (ang. – <i>World Health Organization</i> ) – Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	– (ang. – <i>Weighted Mean Difference</i> ) – średnia ważona różnica
<b>Wytyczne</b>	– „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
<b>ZN</b>	– zdarzenie niepożądane

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).


**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.1. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.2. Problem zdrowotny.....	10
2.3. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.3.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.3.2. Status rejestracyjny .....	16
2.3.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>19</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej Wnioskodawcy.....	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej Wnioskodawcy .....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy .....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy .....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej Wnioskodawcy .....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	50
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>51</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	51
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu Wnioskodawcy.....	52
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	57
4.4. Ocena modelu Wnioskodawcy .....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy .....	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy .....	61
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy .....	61
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>66</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	66
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	68
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69
5.3.1. Wyniki analizy Wnioskodawcy .....	69

---

5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	72
 .....	74
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>77</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	77
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	78
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	80
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>80</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>82</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>84</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>92</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>94</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 17-02-2014 r.  
MZ-PLA-460-15020-859/ISU/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fiolka, kod EAN: 5909990674817

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego: „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Allergan Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 94,  
00-807 Warszawa,  
Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road, Westport, County Mayo  
Irlandia

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Allergan - Vistabel
2. Ipsen Biopharm Ltd. – Azzalure, Dysport;
3. Merz Pharmaceuticals GmbH – Xeomin;
4. Merz Pharma GmbH & Co. KGaA – Bocouture;

*Źródło:*

[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp 15-04-2014 r.)

<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2013-2> (dostęp 12-03-2014 r.)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp 12-03-2014 r.)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

brak

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2014 r. znak MZ-PLA-460-15020-859/ISU/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900kD), 1 fiolka, kod EAN: 5909990674817 w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- [REDAKTOWANE]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- [REDAKTOWANE]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- [REDAKTOWANE]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- [REDAKTOWANE]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa, 2013.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 12.03.2014 r., znak: AOTM-OT-4351-1(15)/[REDAKTOWANE]/2014. Pismem z dnia 12.03.2014, znak MZ-PLR-460-16089-21/MS/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie pismem z dnia 25.03.2014 r., znak: MZ-PLR-460-16233-1/MS/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do przedłożonych analiz:

- [REDAKTOWANE]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-16089-21/MS/14, Nr sprawy: R13082791, HealthQuest, Warszawa, 2014.

Wnioskodawca uzupełnił wszystkie wskazane niezgodności.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Botox (toksyna botulinowa typu A), stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)” nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

#### 2.1. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do tej pory, nie były przedmiotem oceny Agencji inne technologie stosowane w ocenianym wskazaniu (zgodnym z projektem programu lekowego), które mogłyby stanowić alternatywę na wnioskowanej technologii.

## 2.2. Problem zdrowotny

### Definicja stanu klinicznego

#### Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych

Funkcją dolnych dróg moczowych, tj. pęcherza i cewki moczowej, jest gromadzenie i wydalanie moczu. W warunkach fizjologicznych pęcherz ma możliwość magazynowania moczu do czasu, gdy po uświadomieniu stanu wypełnienia, opróżnianie jest wygodne i socjalnie akceptowalne. Czynności te wykonywane są dzięki pracy mięśnia wypieracza pęcherza, gładkiego mięśnia zwieracza wewnętrznego (szyja pęcherza i proksymalna część cewki moczowej) oraz prążkowanego mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Realizowanie tego złożonego zadania jest możliwe dzięki współdziałaniu autonomicznego, obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz lokalnych czynników regulacyjnych.

Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych – to wszelkie odstępstwa od fizjologicznego procesu mikcji. Dzieli się je na zaburzenia w fazie napełniania oraz zaburzenia w fazie opróżniania pęcherza moczowego.

Tabela 1. Zaburzenia napełniania i opróżniania pęcherza

Zaburzenia w fazie napełniania pęcherza	Zaburzenia w fazie opróżniania pęcherza
Związane z pęcherzem (nadreaktywność)	Związane z pęcherzem (niedoczynność, brak czynności skurczowej)
Związane z cewką moczową (nietrzymanie moczu)	Związane z cewką moczową (przeszkoda podpęcherzowa – czynnościowa lub anatomiczna)

W fazie napełnienia pęcherza moczowego można mieć do czynienia z patologiami w obrębie pęcherza moczowego (wypieracza) oraz w obrębie okolicy podpęcherzowej (cewki moczowej). Podobnie klasyfikuje się zaburzenia w fazie opróżniania. Zaburzenia mikcji są następstwem procesów patologicznych zachodzących w obrębie pęcherza i cewki moczowej, nie stanowią samodzielnej jednostki chorobowej. Dysfunkcje mikcji występują w przebiegu wielu chorób układu nerwowego (stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, wylewy, guzy nowotworowe), mogą być następstwem urazów rdzenia, uszkodzeń OUN oraz wad wrodzonych układu nerwowego u dzieci. Także cukrzyca jako przyczyna polineuropatii cukrzycowej może powodować zaburzenia w oddawaniu moczu. Nietrzymanie moczu u kobiet oraz u mężczyzn, a także moczenie nocne u dzieci również należą do zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych. Zaburzenia mikcji diagnozuje się przy zastosowaniu specjalistycznych badań czynnościowych – tzw. badań urodynamicznych.

Nietrzymanie moczu – to niekontrolowany wyciek moczu przez cewkę. Jeśli dochodzi do niego w trakcie kaszlu, wysiłku fizycznego, kichania – jest to tzw. wysiłkowe nietrzymanie moczu. Ponadto wyróżnia się następujące rodzaje nietrzymania moczu:

- nietrzymanie moczu z parcia – popuszczanie moczu spowodowane niemożliwym do opanowania skurczem pęcherza,
- mieszane nietrzymanie moczu – to objaw polegający na mimowolnym wycieku moczu z towarzyszącym uczuciem nagłego parcia, jak również podczas wysiłku, kichania lub kaszlu.
- moczenie – każdy mimowolny wyciek moczu,
- moczenie nocne – dolegliwość polegająca na wycieku moczu podczas snu,
- ciągle nietrzymanie moczu – objaw polegający na stałym wycieku moczu,
- pozacewkowe nietrzymanie moczu – wyciek moczu przez inne otwory niż ujście zewnętrzne cewki moczowej,
- niesklasyfikowane nietrzymanie moczu – to nietrzymanie moczu, które na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych nie może być zakwalifikowane do żadnej z ww. kategorii.

Nadreaktywność pęcherza – ICD-10: N32.8 Inne określone zaburzenia pęcherza moczowego – to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego. Określenie nadreaktywność jest stosowane w przypadku neurogennych i nieneurogennych zaburzeń mikcji.

Nadreaktywność wypieracza – to stwierdzone w badaniu urodynamicznym spontaniczne lub sprowokowane mimowolne skurcze wypieracza, występujące podczas fazy napełniania. Neurogenna nadreaktywność wypieracza stwierdza się, gdy jest powiązana z chorobą neurologiczną. Jednocześnie należy podkreślić, że nie powinno stosować się określenia pęcherza neurogennego w odniesieniu do wszystkich przypadków nadreaktywności.

#### Neurogenna dysfunkcja dolnych dróg moczowych

Uszkodzenie rdzenia kręgowego, choroby rdzenia kręgowego i OUN prowadzą do zaburzeń w procesach gromadzenia i oddawania moczu.

Dysfunkcja pęcherza w uszkodzeniu rdzenia kręgowego – bezpośrednio po urazie występuje tzw. szok rdzeniowy, charakteryzuje go brak czynności skurczowej pęcherza (arefleksja), utrata czucia i porażenie wiotkie poniżej poziomu uszkodzenia, atonia pęcherza z zatrzymaniem moczu oraz atonia jelit. Do procesów uszkadzających rdzeń kręgowy, powodujących występowanie zaburzeń czynności pęcherza moczowego należą: schorzenia demielinizacyjne (najczęstszą przyczynę stanowi stwardnienie rozsiane), czynniki urazowe, infekcyjne, guzy pierwotne i przerzutowe, wady rozwojowe, malformacje tętniczo-żylnie. Dla czynności pęcherza konsekwencje patoneurofizjologiczne tych schorzeń są podobne. Natomiast kontekst medyczny zależy jest od wielu elementów, jak np. od rodzaju zaburzeń wynikających z lokalizacji, rozległości uszkodzenia rdzenia kręgowego, innych piętér układu nerwowego, innych układów czy narządów.

W uszkodzeniu rdzenia kręgowego najczęściej występuje hiperrefleksja wypieracza, lecz proces opróżniania pęcherza może być także zaburzony. Badania eksperymentalne przeprowadzane na zwierzętach wykazują, że mechanizmy powstawania hiperrefleksji w przebiegu różnych schorzeń neurologicznych dotyczących rdzenia kręgowego pojawiają się w ciągu kilku tygodni od jego uszkodzenia. Wynika to z powstawania nowych połączeń funkcjonalnych. Wyniki badań elektrofizjologicznych wskazują, że impulsacja aferentna warunkująca opróżnianie pęcherza jest wtedy utworzona przez niezmielinizowane włókna C, a nie małe włókna zmielinizowane.

Dysrefleksja autonomiczna – w przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego powyżej 6 kręgu odcinka piersiowego kręgosłupa (Th6), w trakcie cewnikowania lub pod wpływem przepełnienia pęcherza moczowego bądź odbytnicy, może dojść do tzw. dysrefleksji autonomicznej. Jest to zespół objawów stanowiących zagrożenie dla życia pacjenta, spowodowany podrażnieniem receptorów adrenergicznych w szyi pęcherza. Pod wpływem tego podrażnienia dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, występuje również bradykardia, pocenie się i silny ból głowy.

Źródło: Borkowski 2010, Zajda 2012

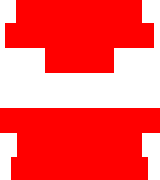
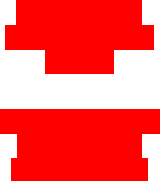
## Epidemiologia

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego u osób z uszkodzeniem rdzenia i ze stwardnieniem rozsianym. Wg ekspertów klinicznych, do których wystąpiono o opinię liczba dorosłych z nietrzymaniem moczu z nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego wynosi ok. 10 tys. ( ), zaś wg prof. M. Sosnowskiego liczba stabilnych urazów kręgosłupa i hospitalizacji to ok. 3 tys. W przypadku populacji ze stwardnieniem rozsianym to zdaniem obu ekspertów liczba osób ok. 60 tys. z tego ok. 80% może mieć dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, a poważne objawy dotyczące ich dysfunkcji mogą występować u od 2% do 12% leczonych pacjentów z SM. Zdaniem obu ekspertów liczba nowych przypadków w ciągu roku w populacji dorosłych z nietrzymaniem moczu z nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego wynosi ok. 30/1 mln mieszkańców ( ) zaś liczba dorosłych z SM wynosi ok. 150/100 tys. dorosłych (prof. M. Sosnowski).

Liczba osób kwalifikująca się do leczenia w ramach

Tabela 2. Oszacowania liczby osób wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Botox byłby stosowany po objęciu refundacją
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, <b>po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego</b>	„Liczba nowych urazów kręgosłupa i uszkodzeń rdzenia kręgowego podana przez J. Kiwerskiego od 20 do 25 na 1 mln populacji. W Polsce kształtuje się na poziomie 800 osób rocznie przy aktualnej populacji. Liczba stabilnych urazów kręgosłupa i hospitalizacji jest dużo mniejsza - w latach 1983-1999 wynosiła	„Uszkodzenia rdzenia na wysokości szyjnego kręgosłupa powodują u 15% chorych, wiotki pęcherz a u 85% - DO lub dyssynergią zwieraczowo-pęcherzową (DSD), lub nawet u 90% występuje DO/DSD. Uszkodzenia lędźwiowego odcinka rdzenia spowoduje u 40% wiotki pęcherz a u 30% DO i u 30% DSD. Uszkodzenia na	„W tej sytuacji, leczeniem wg. tego programu lekowego można będzie objąć <b>kilkadziesiąt</b> pacjentów.”

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Botox byłby stosowany po objęciu refundacją
		tylko 2802 przypadki. Na świecie liczba urazów kręgosłupa 25-35/ 1 mln, z tego połowa przypada na urazy odcinka szyjnego.”	wysokości kości krzyżowej u 64% wiotki pęcherz, atoniczny.”	
		„Ok. 10 tys.”	„30/1mln mieszkańców”	„10%”
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym <u>u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym</u>	„W Polsce leczonych około 60 tys. pacjentów z SM. Około 80% pacjentów z SM może mieć dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ale poważne objawy dotyczące dysfunkcji dolnych dróg moczowych mogą występować od 2% do 12% leczonych pacjentów z SM.”	„Ocenia się częstość występowania SM około 150/100 tys. mieszkańców dorosłych.”	„W tej sytuacji leczeniem wg. tego programu lekowego można będzie objąć <b>kilkaset</b> pacjentów.”
		„60 tys.”	„Brak danych”	„5%”

Źródło: Korespondencja z ekspertami

## Klasyfikacja

### Dysfunkcja neurogenna pęcherza (pęcherz neurogenny)

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10:

- N31 – Nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego, niesklasyfikowana gdzie indziej:
  - N31.0 – Pęcherz neurogenny niesklasyfikowany gdzie indziej;
  - N31.1 – Odruchowy pęcherz moczowy neurogenny niesklasyfikowany gdzie indziej;
  - N31.2 – Wiotki pęcherz moczowy neurogenny niesklasyfikowany gdzie indziej;
  - N31.8 - Inna nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego;
  - N31.9 – Nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza moczowego, nieokreślona.

Źródło: <http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10Toml.pdf> (dostęp 14.03.2014 r.)

Jest wynikiem wad wrodzonych, schorzeń oraz urazów układu nerwowego powodujących uszkodzenie ośrodków regulujących czynność pęcherza i cewki moczowej lub przerwanie ciągłości szlaków nerwowych. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania. Do najczęstszych przyczyn można zaliczyć: wady dysraficzne (przepuklina oponoworrdzeniowa, tłuszczak okolicy lędźwiowo-krzyżowej), zespół zakotwiczenia struny grzbietowej (ang. *tethered cord syndrom*), zapalenia, urazy, guzy rdzenia kręgowego oraz mózgu, mózgowie porażenie dziecięce, choroby demielinizacyjne, metaboliczne, choroba Parkinsona, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, operacje w obrębie miednicy małej.

Wyróżnia się trzy zasadnicze objawy pęcherza neurogennego: nietrzymanie moczu, trudności w opróżnianiu pęcherza i zaburzenia czucia pęcherzowego. Natomiast zmienność nasilenia, współwystępowanie objawów w różnych konstelacjach oraz obecność objawów towarzyszących



powoduje, że każdy pacjent z pęcherzem neurogennym jest inny i wymaga specjalistycznej diagnostyki. Pacjenci mogą obserwować następujące dolegliwości:

- stały wyciek moczu z cewki;
- popuszczanie niewielkich ilości moczu co kilkanaście minut;
- opróżnianie się pęcherza moczowego co kilka godzin, lecz bez kontroli woli;
- brak lub osłabienie uczucia parcia na mocz;
- brak możliwości oddawania moczu po wyjęciu cewnika z pęcherza;
- stosowanie tłoczni brzusznej (parcie, napinanie się) w celu opróżnienia pęcherza.

Źródło: Borkowski 2010

### Klasyfikacja dysfunkcji neurogennych pęcherza

U pacjentów z pęcherzem neurogennym celem leczenia jest nie tylko uzyskanie poprawy w utrzymaniu moczu, ale głównie niedopuszczenie do uszkodzenia górnych dróg moczowych. Istnieje kilka podziałów neurogennych zaburzeń mikcji. Ciągłe modyfikacje mają na celu ułatwienie postawienia precyzyjnego rozpoznania i tym samym wyboru najlepszej metody leczenia.

Najbardziej znana i najszerzej stosowana jest klasyfikacja anatomiczna Borsa-Commara, odnosząca się głównie do chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. W klasyfikacji tej określa się poziom uszkodzenia, który może znajdować się:

- poniżej ośrodka krzyżowego mikcji – jest to tzw. uszkodzenie dolnego neuronu (np. uraz, nowotwory, stwardnienie rozsiane, wypadnięcie dysku, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa). W uszkodzeniu tym dochodzi do zniesienia czynności skurczowej pęcherza moczowego, niekiedy do zaburzeń w otwieraniu się szyi pęcherza w trakcie mikcji (w fazie napelniania jest ona niewydolna – występuje wysiłkowe nietrzymanie moczu) oraz do izolowanej nadczynności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej (trudności w opróżnianiu pęcherza – czynnościowa przeszkoda podpęcherzowa). Zaburzone jest też czucie wewnątrzpęcherzowe (próg czucia podwyższony lub brak czucia).
- ponad ośrodkiem krzyżowym mikcji – jest to tzw. uszkodzenie górnego neuronu (np. uraz, wylewy, guzy nowotworowe, stwardnienie rozsiane). W przypadku pourazowego uszkodzenia rdzenia, po okresie szoku rdzeniowego powraca odruchowa czynność pęcherza, rozwija się nadreaktywność wypieracza (nietrzymanie moczu typu parcia naglącego). Z kolei w fazie opróżniania pęcherza (mikcji) brak koordynacji pomiędzy skurczem pęcherza a relaksacją zwieracza cewki moczowej i/lub szyi pęcherza. Ten brak koordynacji określany jest mianem dyssynergizmu wypieraczowo-zwieraczowego. Dyssynergizm powoduje, że mikcja jest nieefektywna, występuje zaleganie moczu, może dojść do odpływów pęcherzowo-moczowodowych i uszkodzenia górnych dróg moczowych oraz zakażenia moczu. Stwardnienie rozsiane (SM) – zaburzenia czynności układu moczowego występują u około 96% chorych na stwardnienie rozsiane, a u 12% chorych występują już w początkowym okresie choroby lub nawet jako objawy prodromalne stwardnienia rozsianego. Zaburzenia dotyczą oddawania moczu i jego gromadzenia. Objawy ze strony układu moczowego w znacznym stopniu przyczyniają się do upośledzenia jakości życia pacjentów i są jedna z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności oraz wzrostu częstości rzutów choroby.
- ponad ośrodkiem mikcji w moście – jest to uszkodzenie dotyczące OUN, np. choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, wylewy, nowotwory. Mechanizm powstawania dysfunkcji dolnych dróg moczowych polega na zaburzeniu ośrodkowej kontroli nad mikcją. Głównym objawem jest nadreaktywność wypieracza i związane z nią nietrzymanie moczu typu parcia naglącego, nie występuje natomiast dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy.

Źródło: Borkowski 2010

Do niedawna najczęściej stosowano podział wg Borsa i Halda. Autorzy oparli swoją klasyfikację na określeniu rodzaju zaburzeń w obrębie dolnych dróg moczowych w zależności od poziomu uszkodzenia układu nerwowego. Wyróżniono następujące rodzaje pęcherzy neurogennych:

- pęcherz moczowy automatyczny spowodowany uszkodzeniem górnego neuronu ruchomego (całkowite uszkodzenie powyżej poziomu 6 kręgu piersiowego kręgosłupa - Th6),
- pęcherz moczowy niepohamowany spowodowany częściowym uszkodzeniem górnego neuronu ruchomego poniżej poziomu Th16,
- pęcherz moczowy autonomiczny - uszkodzenie dolnego neuronu ruchomego,
- pęcherz moczowy atoniczny związany z uszkodzeniem dolnego neuronu trzewno-ruchomego i czuciowego (uszkodzenie obwodowe),

- pęcherz moczowy hipotoniczny - uszkodzenie mieszane: górny neuron czuciowo-ruchowy i dolny neuron trzewno-ruchowy,
- pęcherz moczowy hipertoniczny - również uszkodzenie o typie mieszanym, górny neuron trzewno-ruchowy i dolny neuron czuciowo-ruchowy.

Jednak ze względu na różnorodność typów uszkodzenia, postaci mieszane oraz nie pełnoobjawowe, podział ten okazał się niepraktyczny. Ponadto ten sam poziom uszkodzenia układu nerwowego nie zawsze powoduje tego samego typu zaburzenia neurogenne czynności dolnych dróg moczowych u różnych pacjentów. Stąd powstała konieczność uproszczenia podziału pęcherzy neurogennych. Założenie opierało się na podziale odnoszącym się do dolnych dróg moczowych, jako na docelowej części organizmu, wymagającej leczenia zaburzonej czynności. Dolne drogi moczowe składają się w tym podziale z dwóch elementów mięśniowych: wypieracz i zwieracz. Uszkodzenie układu nerwowego może powodować porażenie mięśni wiotkich lub spastycznych. Na podstawie badania urodynamicznego można wyróżnić cztery typy pęcherza neurogennego:

- typ I - wiotki wypieracz, spastyczny zwieracz,
- typ II - wiotki wypieracz, wiotki zwieracz,
- typ III - spastyczny wypieracz, spastyczny zwieracz,
- typ IV - spastyczny wypieracz, wiotki zwieracz.

Poszczególne rodzaje pęcherzy neurogennych na podstawie badania urodynamicznego określa się zgodnie z przyjętym przez Komitet Standaryzacji ICS (ang. *International Continence Society*) mianownictwem:

- typ I - arefleksja wypieracza z przeszkodą podpęcherzową,
- typ II - arefleksja wypieracza bez przeszkody podpęcherzowej,
- typ III - hiperrefleksja wypieracza z przeszkodą podpęcherzową,
- typ IV - hiperrefleksja wypieracza bez przeszkody podpęcherzowej.

Źródło: Borkowski 2010, Zajda 2012

Arefleksja oznacza brak czynności skurczowej wypieracza, natomiast hiperrefleksja - obecność skurczów spontanicznych wypieracza w fazie gromadzenia moczu w pęcherzu. Przeszkoda podpęcherzowa może być anatomiczna (np. zwężenie cewki moczowej, uchyłki cewki) lub czynnościowa (dysynergia wypieraczowo-zwieraczowa, czyli brak prawidłowej relaksacji zwieracza cewki moczowej podczas mikcji). Do określenia stopnia przeszkody podpęcherzowej służy pomiar ciśnienia śródpęcherzowego w trakcie wycieku moczu. Jeżeli wyciek moczu jest spowodowany skurczem wypieracza lub biernym pokonaniem oporu cewkowego (zwykle związanego z obniżoną podatnością ściany pęcherza), wtedy mówi się o *Detrusor Leak Point Pressure* - LPP. Natomiast, gdy podczas badania cystometrycznego nie dochodzi do samoistnego wycieku moczu, wtedy stosuje się testy prowokacyjne w postaci kaszlu (ang. *Cough Leak Point Pressure*) lub tłoczni brzusznej (ang. *Valsalva Leak Point Pressure*). Jako wartość graniczną świadczącą o obecności przeszkody podpęcherzowej przyjmuje się ciśnienie przekraczające 40 cm H<sub>2</sub>O.

Zaletą omawianego podziału opartego na wyniku badania urodynamicznego jest możliwość ustalenia stopnia ryzyka uszkodzenia górnych dróg moczowych, wyboru metody leczenia na podstawie bezpośredniej oceny stanu dolnych dróg moczowych oraz rokowania odnośnie trzymania moczu.

### **Leczenie dysfunkcji neurogennych pęcherza**

Algorytmy postępowania u pacjentów z neurogenną dysfunkcją pęcherza uwzględniają dwa aspekty: zaburzenia gromadzenia moczu i opróżniania pęcherza. Zawierają metody leczenia farmakologicznego i rehabilitacyjnego. Celem bezpośrednim terapii jest poprawa zaburzonych funkcji dolnych dróg moczowych, jak np. zwiększenie przerw między mikcjami, całkowite opróżnianie pęcherza czy redukcja nietrzymania. Kolejnymi założeniami jest zapobieganie wystąpieniu powikłań dotyczących układu moczowego (infekcje, refluks pęcherzowo-cewkowy, kamica nerkowa i moczowodowa, wodonercze, zapalenie odmiedniczkowe nerek i niewydolność nerek) oraz ogólnoustrojowych.

Preparaty antycholinergiczne należą do pierwszej linii leczenia nadreaktywności wypieracza. Leczenia takiego nie należy jednak rozpoczynać, jeżeli objętość moczu zalegającego po mikcji przekracza 100 ml. W takiej sytuacji konieczne jest uzyskanie poprawy opróżniania pęcherza przed włączeniem leczenia antycholinergicznego. Preparaty z tej grupy mogą także zmniejszać istniejącą zdolność do opróżniania pęcherza. Zatem ocena efektów leczenia musi uwzględniać monitorowanie rozmiaru zalegania moczu po mikcji.

Nie ma leczenia farmakologicznego, które może doprowadzić do przywrócenia prawidłowych mechanizmów opróżniania pęcherza. Najbardziej efektywnym leczeniem zaburzeń opróżniania pęcherza jest przerywane cewnikowanie. Metoda ta przynosi znamienne poprawę w zakresie wszystkich zaburzonych parametrów funkcji pęcherza.

Dysfunkcja pęcherza w uszkodzeniu rdzenia kręgowego – postępowanie w szoku rdzeniowym ma na celu zapobieganie nadmiernemu rozciągnięciu pęcherza i zakażeniu dróg moczowych. W okresie szoku rdzeniowego pacjenta należy zaopatrzyć w cewnik na stałe lub też odprowadzać mocz drogą punkcji nadłonowej. Po ustąpieniu szoku rdzeniowego powinno się określić rodzaj dysfunkcji dolnych dróg moczowych oraz sposób postępowania terapeutycznego. Postępowaniem z wyboru jest porażenie pęcherza moczowego przy zastosowaniu leków antycholinergicznym lub neurotoksyn i okresowe samocewnikowanie pacjenta.

#### Leczenie pęcherza neurogennego wg klasyfikacji Borsa-Commara

Poziom uszkodzenia rdzenia kręgowego poniżej ośrodka krzyżowego mikcji – postępowaniem z wyboru jest samocewnikowanie, a farmakoterapia ma znaczenie jedynie w przypadku niepełnego uszkodzenia unerwienia i przynajmniej częściowego zachowania funkcji skurczowej wypieracza.

Poziom uszkodzenia rdzenia kręgowego ponad ośrodkiem krzyżowym mikcji – postępowaniem z wyboru jest stosowanie leków antycholinergicznym z samocewnikowaniem lub bez samocewnikowania oraz niekiedy osłabienie zwieracza zewnętrznego przez jego przecięcie (sfinkterotomia) lub ostrzyknięcie toksyną botulinową (porażenie unerwienia).

Poziom uszkodzenia rdzenia kręgowego ponad ośrodkiem mikcji w moście – postępowanie ma na celu jak największą poprawę jakości życia pacjenta i ograniczenie do minimum epizodów nietrzymania moczu. Stosuje się leki antycholinergiczne, trening pęcherza i naukę kontrolowania mikcji przy zastosowaniu tzw. biologicznego sprzężenia zwrotnego (ang. *biofeedback*).

#### Leczenie pęcherza neurogennego wg klasyfikacji ICS

Aby nie dopuścić do powstania zmian w obrębie górnych dróg moczowych i zakażeń układu moczowego, leczenie u pacjentów z typem I pęcherza neurogennego polega na ułatwieniu odprowadzenia moczu z pęcherza. Preferowaną metodą jest cewnikowanie przerywane.

Typ II pęcherza neurogennego nie stanowi zagrożenia dla czynności górnych dróg moczowych. Pacjenci wymagają okresowych badań kontrolnych, aby nie przeoczyć zmiany na bardziej niekorzystny typ pęcherza. Natomiast poprawę w trzymaniu moczu można uzyskać, stosując różnorodne operacje zwiększające ciśnienie śródcewkowe.

Typ III ma najbardziej niekorzystne rokowanie, jeżeli chodzi o zmiany w górnych drogach moczowych. U pacjentów konieczne jest wczesne wdrożenie leczenia, które ma na celu niedopuszczenie do powstania wtórnych zmian w obrębie górnych dróg moczowych. Leczenie zachowawcze polega na podawaniu leków mających za zadanie zmniejszenie hiperrefleksji wypieracza i obniżenie ciśnienia śródcewkowego oraz zwiększenie pojemności pęcherza moczowego. Dodatkowo u tych pacjentów należy zadbać o ułatwienie opróżniania pęcherza. Celem takiego postępowania jest uzyskanie zmiany typu III na typ I neurogennych zaburzeń mikcji. Jeżeli metody leczenia zachowawczego nie dają oczekiwanego efektu, pacjenci z tej grupy wymagają leczenia chirurgicznego (zwiększenie pojemności pęcherza i obniżenie ciśnienia śródcewkowego).

Ostatni IV typ pęcherza neurogennego jest również niekorzystny. W tych przypadkach w wyniku przerostu ściany wypieracza istnieje ryzyko powstania wodonercza, a ponadto rokowanie odnośnie trzymania moczu jest niepomyślne. Pacjenci z tego typu pęcherzem neurogennym są przeważnie kwalifikowani do leczenia operacyjnego.

Źródło: Borkowski 2010, Zajda 2012, Szczeklik 2012

#### Leczenie farmakologiczne zaburzeń neurogennych dolnych dróg moczowych przy pomocy leków antycholinergicznym

Wykorzystuje się między innymi leki antycholinergiczne. Leki te blokują receptory muskarynowe znajdujące się w pęcherzu i w ten sposób hamują powstawanie skurczów mięśnia wypieracza. Dostępne w Polsce preparaty to:

Tabela 3. Leki antycholinergiczne stosowane w leczeniu zaburzeń neurogennych dolnych dróg moczowych

Grupa	Substancja czynna	Dawkowanie/ sposób podania	Uwagi
Leki antycholinergiczne	Oksybutynina	2,5-5 mg, 2-6 x dziennie doustnie	Lek o mieszanym mechanizmie działania (antycholinergicznym i blokującym kanał wapniowy). Preparaty o długim czasie działania wywołują mniej objawów niepożądanych
	Tolterodyna	1-2 mg, 2 x dziennie	Antagonista receptorów cholinergicznym. Preparaty krótko- i długo działające mają podobną skuteczność
	Solifenacyna	5-10 mg, 1 x dziennie	Antagonista receptorów cholinergicznym, lek charakteryzujący się długim czasem półtrwania i selektywnością wobec pęcherza moczowego

Źródło: Borkowski 2010

Leki antycholinergiczne nie powodują całkowitego wyleczenia nadreaktywności, stąd konieczność ich ciągłego lub okresowego stosowania.

Leczenie pęcherza nadreaktywnego preparatami antycholinergicznymi można rozpocząć bez wykonywania badania urodynamicznego, a jedynie po wykluczeniu infekcji dróg moczowych, zalegania moczu (>100 ml) oraz zmian organicznych (np. guz pęcherza) w drogach moczowych. Dopiero gdy leczenie nie przynosi efektu należy skierować pacjenta na badanie urodynamiczne.

Źródło: Borkowski 2010, Zajda 2012, Szczeklik 2012

## 2.3. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.3.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Botox (toksyna botulinowa typu A), 100 jednostek (900kD), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990674817
<b>Kod ATC</b>	M03A X01 (leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa) D11AX (inne leki dermatologiczne)
<b>Substancja czynna</b>	toksyna botulinowa typu A (botulinum toxin type A)
<b>Droga podania</b>	domięśniowa
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.</p> <p>Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona przez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu. Działanie toksyny botulinowej ustępuje zwykle w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową.</p> <p>Po wstrzyknięciu do mięśnia wypieracza wpływa na neurony dróg eferentnych odpowiedzialnych za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholino. Ponadto może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych.</p>

Źródło: ChPL Botox

Oprócz dawki 100 j. (dawka wnioskowanej technologii), dopuszczone do obrotu na terytorium Polski są również: Botox w dawce 200 j. oraz Botox 50 j.

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp 12-03-2014 r.)

### 2.3.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	brak szczegółowych danych
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	09-07-1996
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>1-3 dni przed procedurą wstrzyknięcia, w dniu jej przeprowadzania oraz 1-3 dni po podaniu produktu leczniczego, należy stosować profilaktycznie antybiotykoterapię. Przed procedurą wstrzyknięcia można zastosować dopęcherzowe wkroplenie rozcieńczonych środków znieczulających (z sedacją lub bez) lub znieczulenie ogólne.</p> <p>Zalecana dawka to 200 jednostek wstrzykiwane po 1 ml (ok. 6,7 jednostki) w 30 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza.</p>



<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;</li> <li>2. Idiopatyczny kręćz karku (dystonia szyjna);</li> <li>3. Ogniskowe przykurcze (spastyczność): <ul style="list-style-type: none"> <li>• związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotaowej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;</li> <li>• nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;</li> </ul> </li> <li>4. Leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;</li> <li>5. Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.</li> <li>6. Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej)</li> <li>7. Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.</li> </ol>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>BOTOX jest przeciwwskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którykolwiek ze składników produktu,</li> <li>• jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.</li> </ul> <p>W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy BOTOX jest przeciwwskazany także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych;</li> <li>• u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu;</li> <li>• u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Źródło: ChPL Botox

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA w 2013 r.

Źródło: FDA 2013 dostępne na [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103000s5251bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103000s5251bl.pdf) (dostęp 12.03.2014 r.)

### 2.3.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	[redacted]
[redacted]	[redacted]

--	--

Źródło: dokumenty refundacyjne

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	„Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”
<b>Cel programu</b>	Nie podano
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	4)
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	
<b>Monitorowanie leczenia</b>	b)

Kryteria zakończenia udziału w programie	Określenie czasu leczenia w programie:
	1) [redacted]
	3) [redacted]

Źródło: proponowany program lekowy „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)”

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W pierwszej linii leczenia pęcherza nadreaktywnego w Polsce (stan aktualny na dzień złożenia wniosku oraz zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 marca 2014 r.) refundowane są następujące substancje czynne: oksybutynina (produkt leczniczy Ditropan), tolterodyna (produkt leczniczy Urimper i Uroflow) oraz solifenacyna (produkt leczniczy Vesicare).

Szczegółowe wskazania do stosowania ww. produktów leczniczych są następujące:

- **Ditropan (oksybutynina):** łagodzenie objawów niestabilności pęcherza moczowego, z zaburzeniami oddawania moczu u pacjentów z pęcherzem neurogennym - hiperrefleksja wypieracza (parcia naglące, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu);  
Źródło: ChPL Ditropan (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 12.07.2011 r.)
- **Urimper (tolterodyna):** leczenie objawowe nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstego oddawania moczu;  
Źródło: ChPL Urimper (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 27.08.2012 r.)
- **Uroflow (tolterodyna):** leczenie objawowe nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami parcia naglącego, częstego oddawania moczu lub nietrzymania moczu z parcia naglącego;  
Źródło: ChPL Uroflow (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 06.2012 r.)
- **Vesicare (solifenacyna):** leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.  
Źródło: ChPL Vesicare (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 17.01.2013 r.)

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w nietrzymaniu moczu przedstawiono w Tabeli 9.

Powyżej wymienione produkty lecznicze nie stanowią jednak komparatora względem technologii wnioskowanej, ze względu na kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, zgodnie z którymi produkt leczniczy Botox ma być stosowany u pacjentów z „niedostatecznymi wynikami dotychczasowego leczenia obserwowanymi przez minimum miesiąc (...)” lub „nietolerancją leczenia antycholinergicznego (należy wypróbować dwa leki antycholinergiczne, każdy przez minimum miesiąc”.

W drugiej linii leczenia (tj. po niepowodzeniu terapii lekami antycholinergicznymi) obecnie w Polsce jest refundowany żaden produkt leczniczy.

W dniu 04.03.2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego w neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego. W wyniku powyższego wyszukiwania odnaleziono 45 wytycznych. Po zastosowaniu kryteriów włączenia (tabela poniżej), ostatecznie do AWA włączono 5 wytycznych, w tym wytyczne polskie (Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

**Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych wytycznych do AWA**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	dorośli z pęcherzem neurogennym	<ul style="list-style-type: none"><li>osoby z nietrzymaniem moczu z przyczyn innych niż neurogenne;</li><li>dzieci</li></ul>
<b>Język publikacji</b>	polski i angielski	inny niż w kryteriach włączenia
<b>Data wydania</b>	po 2010 r.	przed 2010 r.
<b>Metodyka</b>	wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym	<ul style="list-style-type: none"><li>prace pogładowe,</li><li>wytyczne oparte na konsensusie / panelu ekspertów,</li><li>wytyczne oparte na przeglądzie niesystematycznym,</li><li>wytyczne bez cech przeglądu systematycznego</li></ul>

### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego**

Żadne z odnalezionych rekomendacji klinicznych postępowania w neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza nie odnoszą się do wysokości uszkodzenia rdzenia kręgowego. Żadne z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególniają także nazw handlowych stosowanych substancji czynnych, zarówno w odniesieniu do I jak i do kolejnych linii leczenia.

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie w I linii leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego leków antycholinergicznym (wymieniono m.in. następujące substancje czynne: oksybutynina, tolterodyna, trospium, propiweryna).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie toksyny botulinowej typu A (bez wyszczególnienia nazwy handlowej) w II linii leczenia, w przypadku niepowodzenia terapii lekami antycholinergicznymi lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych.

Poproszeni przez AOTM o przekazanie opinii eksperci kliniczni powoływali się na wytyczne EAU 2013 oraz polskie PTU 2010 (implementowane wytyczne EAU). Zdaniem ekspertów w I linii leczenia u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego zalecane są leki antycholinergiczne, zaś u wybranych chorych – leki antycholinergiczne z alfa blokerami adrenergicznymi. W przypadku chorych na stwardnienie rozsiane [REDACTED] wskazał na możliwość podania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) jednocześnie z leczeniem lekami antycholinergicznymi lub jej stosowanie jako okresowej monoterapii przy braku efektu leczenia antycholinergicznego. Prof. Sosnowski podkreślił, że w przypadku obu wnioskowanych populacji leczenie BTX-A jest najbardziej efektywną minimalnie inwazyjną metodą leczenia w zmniejszaniu nadreaktywności pęcherza moczowego, przy czym podanie BTX-A powinno być stosowane w przypadku braku efektywności standardowej terapii.

Dokładny opis odnalezionych wytycznych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
EAU 2013	Wytyczne dotyczące neurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych	<p>W leczeniu neurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych (ang. NLUTD) nie jest dostępna optymalna monoterapia. Dla maksymalizacji efektów zdrowotnych obecnie najlepszą opcję stanowi terapia wielolekowa.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leki antymuskarynowe (wcześniej opisywane jako „antycholinergiczne”) stanowią I linię leczenia NLUTD. Są to najbardziej przydatne leki dostępne dla NLUTD i w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza (NDO). Neurogeniczni pacjenci mogą wymagać większej dawki leków antymuskarynowych niż pacjenci z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza, jednakże wyższa dawka tych leków zwiększa szansę wystąpienia działań niepożądanych i zaprzestania terapii. Chlorek oksybutyniny, chlorek trospium, winian tolterodyny i propiweryna są skutecznymi metodami leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza. Środki te są dobrze tolerowane i bezpieczne, nawet podczas długotrwałego leczenia [1a*]. Kombinacja kilku leków antymuskarynowych powinna zostać rozważona dla maksymalizowania efektów [1a*]. Można rozważyć alternatywną drogę podania tych leków, np. przezskórną lub dopęcherzową [2a**]. Daryfenacyna była oceniana w leczeniu neurogennej nadreaktywności pęcherza wtórnym do SM (stwardnienie rozsiane) z wynikami podobnymi do innych leków muskarynowych. Solifenacyna również została wprowadzona do leczenia NDO, choć do tej pory nie opublikowano dowodów klinicznych jej wykorzystania w tym schorzeniu.</li> <li>2. Inne środki: inhibitory fosfodiesterazy wykazywały znaczący efekt kliniczny w leczeniu nadreaktywności wypieracza w badaniach pilotażowych – mogą w przyszłości stanowić alternatywę lub leczenie wspomagające dla leków antymuskarynowych.</li> <li>3. Dodanie desmopresyny – zwiększa skuteczność leczenia.</li> <li>4. Leki o odmiennym mechanizmie działania w niedoczynności wypieracza.</li> <li>5. Nieinwazyjne leczenie zachowawcze.</li> <li>6. Minimalne leczenie inwazyjne – cewnikowanie.</li> <li>7. Farmakoterapia dopęcherzowa – leki antycholinergiczne, waniloide, kapsaicyna, resiniferatoksyna (1000-razy silniejsza od kapsaicyny i nie tak bolesna przy podaniu, ale o ograniczonej skuteczności w porównaniu z toksyną botulinową typu A).</li> <li>8. Elektrostymulacja wewnątrzpęcherzowa.</li> <li>9. <b>Iniekcje toksyny botulinowej</b> w pęcherz (długotrwały ok. 9–cio miesięczny efekt, odwracalny). Dopuszcza się powtarzalne iniekcje bez utraty skuteczności (<b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku)</li> <li>10. Zabiegi na cewce moczowej i szyjce pęcherza moczowego.</li> <li>11. Procedury chirurgiczne.</li> </ol>
NICE 2012	Wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu w chorobach neurologicznych	<p>W leczeniu farmakologicznym nietrzymania moczu z przyczyn neurologicznych zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leki antymuskarynowe – dla osób z urazem rdzenia kręgowego lub stwardnieniem rozsianym oraz dla osób z objawami OAB. Leki antymuskarynowe można rozważyć u osób z OAB, z urazami mózgu (urazy głowy, wylew), z zatrzymaniem moczu w pęcherzu.</li> <li>2. <b>Toksyna botulinowa typu A</b> – do rozważenia u dorosłych pacjentów z urazem rdzenia kręgowego lub stwardnieniem rozsianym, z objawami OAB, u osób u których leki antymuskarynowe są nieefektywne lub źle tolerowane, u osób z objawami zalegania moczu w pęcherzu moczowym (<b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.)</li> </ol>
NCGC 2012	Nietrzymanie moczu w chorobach neurologicznych: leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych w chorobach neurologicznych	<p>Potencjalne opcje farmakologicznego leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwmuskarynowe (uszkodzenie rdzenia kręgowego, stwardnienie rozsiane, objawy nadreaktywności pęcherza; do rozważenia u osób z chorobami mózgu i objawami nadreaktywności pęcherza oraz w przypadkach objawów zalegania moczu w pęcherzu moczowym);</li> <li>• Zastrzyki z <b>toksyny botulinowej typu A</b> w ściany pęcherza (u dorosłych pacjentów z urazem rdzenia kręgowego lub stwardnieniem rozsianym, z objawami OAB, u osób u których leki antymuskarynowe są nieefektywne lub źle tolerowane, u osób z objawami zalegania moczu w pęcherzu moczowym). (<b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku, natomiast zgromadzone dowody naukowe w ramach przeglądu systematycznego obejmują badania z preparatami Botox oraz Dysport.)</li> <li>• Powiększenie pęcherza;</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trening mięśni dna miednicy;</li> <li>• Postępowanie chirurgiczne, w tym plastyka pęcherza.</li> </ul>
<p><b>PTU 2010</b> <b>(implementowane wytyczne EAU)</b></p>	<p>Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu</p>	<p>Leki stosowane w pęcherzu nadreaktywnym (OAB)/nadreaktywności wypieracza (DO):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwmuskarynowe (tolterodyna, trospinum, solifenacyna, daryfenacyna, propanatelina, atropina, hiosciamina);</li> <li>• leki oddziałujące na kanały błonowe (antagoniści wapnia: leki otwierające kanały potasowe);</li> <li>• leki o działaniu mieszanym (oksybutynina, propiweryna, dicyklomina, flawoksat);</li> <li>• leki przeciwdepresyjne (imipramina, duloksetyna);</li> <li>• antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulosyna);</li> <li>• antagoniści receptorów beta-adrenergicznych (terbutalina beta-2), salbutamol (beta-2), YM-178 (beta-3);</li> <li>• inhibitory PDE-5- w leczeniu LUTS/OAB u mężczyzn (sildenafil, tadalafil, wardenafil);</li> <li>• inhibitory COX (indometacyna, flurbiprofen);</li> <li>• <b>toksyny: toksyna botulinowa</b> (w zaburzeniach neurogennych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), <b>toksyna botulinowa</b> (w zaburzeniach idiopatycznych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), kapsaicyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo), resiniferatoksyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo). (<b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.)</li> <li>• inne leki (baklofen, dokanałowo);</li> <li>• hormony (estrogeny, desmopresyna, w przypadku mikcji nocnych; należy zachować ostrożność z powodu ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku.</li> </ul> <p>Żadne z powszechnie stosowanych leków przeciwmuskarynowych (daryfenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna i trospinum) nie jest idealnym lekiem w leczeniu I linii u wszystkich chorych z OAD/DO. Optymalne leczenie powinno być zindywidualizowane zależnie od chorób współistniejących pacjenta, przyjmowanych przez niego innych leków oraz profilu farmakologicznego poszczególnych leków.</p>
<p><b>Cetinel 2013</b></p>	<p>Tureckie wytyczne dotyczące postępowania w dysfunkcji dolnych dróg moczowych w stwardnieniu rozsianym</p>	<p>Farmakologiczne sposoby leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. leki antymuskarynowe – rekomenduje się stosowanie tych leków u pacjentów z dysfunkcją dolnych dróg moczowych i ze stwardnieniem rozsianym z podkreśleniem, że wymagane są dalsze badania;</li> <li>2. nie rekomenduje się stosowania desmopresyny, zwłaszcza u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, cukrzycą, upośledzeniem funkcji wątroby, nadciśnieniem, u osób pozostających w bezruchu i z obrzękami;</li> <li>3. nie rekomenduje się stosowania alfa-blokerów (brak szczegółowych danych);</li> <li>4. rekomenduje się stosowanie dopęcherzowo <b>toksyny botulinowej typu A</b> u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i NDO w przypadku niepowodzenia lub efektów ubocznych leczenia lekami antymuskarynowymi; nie rekomenduje się podania <b>toksyny botulinowej</b> do zwieracza. (<b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.)</li> </ol>

\*Poziom rekomendacji: 1a – dowody naukowe otrzymane z metaanaliz i RCT;

\*\*Poziom rekomendacji 2a – dowody naukowe otrzymane z 1 dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza” w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii</p>	<p>Populacja z uszkodzeniem rdzenia kręgowego: „Leki antycholinergiczne - oksybutynina, tolterodyna. Leki jak solifenacyna, tropsium czy mirabegron nie są refundowane przez NFZ. Cewnik Foleya na stałe, Cewnik nadłonowy - cystofix, Cewnik zewnętrzny założony na pracę.”</p> <p>Populacja ze stwardnieniem rozsianym: „Jak wyżej oraz toksyna botulinowa A podawana do ściany pęcherza na drodze endoskopowej. Leczenie pacjentów z NTM [nietrzymaniem moczu] z DO w przebiegu SM jest prowadzone sporadycznie przez urologów ale ta procedura zabiegowa jest niedofinansowana przez NFZ. Leki jak solifenacyna, tropsium czy mirabegron nie są refundowane przez NFZ.”</p>	<p>Dotyczy obu populacji: „Aktualnie w Polsce brak takiej technologii.”</p>	<p>Dotyczy obu populacji: „Leki antycholinergiczne i blokujące kanał wapniowy; Oksybutynina, Tolterodyna,”</p>	<p>Dotyczy obu populacji: „Tropsium, solifenacyna, mirabegron, tolterodyna,”</p>	<p>Dotyczy obu populacji: „Wg ostatnich EAU Guidelines z 2013 roku, leki antycholinergiczne blokujące receptory muskarynowe w pęcherzu M1, M2 i M3 są lekami pierwszego rzutu i z wyboru w postępowaniu w zaburzeniach dolnych dróg moczowych neurogennej pochodzenia (NLUTD). Podawanie toksyny botulinowej do mięśnia wypieracza jest określone przez EAU Guidelines jako najbardziej efektywna, minimalnie inwazyjnie metoda leczenia w zmniejszaniu nadreaktywności wypieracza pęcherza. Technologia ta powinna być stosowana przy braku efektywności leczenia standardowego.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>„Oksybutynina, Cardura, Gutron”</p> <p><b>Komentarz AOTM:</b> Gutron (midodryna) jest stosowany w niedociśnieniu ortostatycznym, zaś Cardura (doksazosyna) w samoistnym nadciśnieniu tętniczym i przy klinicznych objawach łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p>	<p>„Żadna technologia nie zostanie zastąpiona. Proponowana metoda stworzy nowe możliwości leczenia chorych nie reagujących na farmakoterapię.”</p>	<p>„Prawdopodobnie oksybutynina.”</p>	<p>„Nie można określić najskuteczniejszej metody. Efekty terapii są bardzo zróżnicowane i w dużej mierze zależą od dokładności i przeprowadzonych badań diagnostycznych.”</p>	<p>-</p>



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<p>Populacja z uszkodzeniem rdzenia kręgowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cewnik kowanie stałe pęcherza (80%);</li> <li>2. Cewnik nadłonowy (10%);</li> <li>3. Leki antycholinergiczne (10%);</li> <li>4. Wstrzyknięcie dopęcherzowe botuliny (1%).”</li> </ol> <p>Populacja ze stwardnieniem rozsianym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pieluchy (50%);</li> <li>2. Pieluchomajtki (40%);</li> <li>3. Leki antycholinergiczne (10% łącznie z pieluchami i pieluchomajtkami);</li> <li>4. Cewnik dopęcherzowy (20%)</li> <li>5. Wstrzyknięcie botuliny (&lt;1%)”</li> </ol>	<p>Dotyczy obu populacji:</p> <p>„Wstrzyknięcia dopęcherzowe botuliny mogą częściowo zmniejszyć ilość stosowanych pieluch, pieluchomajtek i leków antycholinergicznych.”</p>	<p>Dotyczy obu populacji:</p> <p>„Cewnik na stałe w pęcherzu bez uwzględnienia leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego powikłań (zakażenia układu moczowego, kamicy, niewydolności nerek).”</p>	<p>Dotyczy obu populacji:</p> <p>„Łączne stosowanie leków antycholinergicznych z wstrzykiwaniem okresowych, dopęcherzowych botuliny.”</p>	<p>Populacja z uszkodzeniem rdzenia kręgowego:</p> <p>„Rekomendacje Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Urologicznego zalecają w Pierwszej linii stosowanie leków antycholinergicznych [stopień rekomendacji: A] u wybranych chorych z lekami blokującymi alfa blokery adrenergiczne (stopień B).”</p> <p>Populacja ze stwardnieniem rozsianym:</p> <p>„Możliwe jest jednoczesne stosowanie wstrzyknięć dopęcherzowych z botuliny (stopień rekomendacji A) lub jej stosowanie jako okresowej monoterapii przy braku efektu przy leczeniu lekami antycholinergicznymi.”</p>

Źródło: Korespondencja z ekspertami

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w nietrzymaniu moczu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biorcy [PLN]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: lista A1: „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...)”</b>										
oksybutynina	Ditropan, tabl. , 5 mg	30 tabl. (2 blistry po 15 szt.)	5909990163519	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina	11,34	15,4	12,72	Stwardnienie rozsiane	30%	6,5
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blistry po 15 szt.)	5909997013947		10,54	14,56	12,72			5,66
	Driptane, tabl. , 5 mg	60 tabl.	5909990783816		18,99	25,43	25,43			7,63



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biorcy [PLN]
	Driptane, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909997065892		18,90	25,34	25,34			7,6
solifenacyna	Vesicare 10 mg, tabl. powł., 10 miligram	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215584	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	111,63	128,21	79,74	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	72,39
	Vesicare 5 mg, tabl. powł., 5 miligram	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215553		111,63	124,58	39,87			96,67
tolterodyna	Urimper, kaps. przedł. uwalnianiu, twarde, 2 mg	60 szt.	5909991008642		30,95	39,87	39,87		30%	11,96
	Urimper, kaps. przedł. uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	5909991008666		30,95	39,87	39,87			11,96
	Urimper, kaps. przedł. uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	5909991008680		61,91	76,01	76,01			22,8
	Uroflow 1, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648559		15,25	18,78	9,3			12,27
	Uroflow 2, tabl. powł., 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648641		16,05	21,38	18,61			8,35

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej Wnioskodawcy

Jako komparator dla toksyny botulinowej typu A w populacji z nadreaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w analizie Wnioskodawcy wybrano placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

Zestawienie kluczowych argumentów, którymi Wnioskodawca uzasadnił ten wybór wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej:

[Redacted content]

**Komentarz analityka AOTM:** Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz otrzymane opinie ekspertów, które jednoznacznie rekomendują w I linii leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego stosowanie leków antycholinergicznym, zaś w przypadku niepowodzenia tej terapii lub istnienia do niej przeciwwskazań – w II linii leczenia stosowanie iniekcji toksyny botulinowej typu A, uznano wybór placebo jako komparator dla wnioskowanej technologii za prawidłowy.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Na podstawie przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyszukiwania odnaleziono [redacted] przeglądy systematyczne – [redacted]

Zdecydowano o nie przedstawianiu w AWA przeglądu systematycznego [redacted] ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do AKL (przegląd ten dotyczył [redacted])

[Redacted content]

Zatem nie należy tego przeglądu traktować jako bezpośredniego dowodu efektywności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

Charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego [redacted] przedstawiono w tabeli poniżej

W dniu 21.02.2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych do 2013 r. w języku polskim lub angielskim, w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, Medline.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny *Soljanik 2013*, opublikowany po dacie zakończenia wyszukiwania przez Wnioskodawcę, a przed datą złożenia wniosku. W tabeli poniżej przedstawiono omówienie przeglądu systematycznego *Soljanik 2013* dotyczącego leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza toksyną botulinową typu A.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniający efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu neurogennej nadreaktywności pęcherza

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Soljanik 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów i sponsora</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A podawanej w postaci iniekcji do mięśnia wypieracza</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1985-lipiec 2012</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby dorosłe [N=2301], z neurogenną nadreaktywnością mięśnia wypieracza</p> <p><b>Interwencja:</b> toksyna botulinowa typu A w postaci onabotulinumtoxina lub abobotulinumtoxina – Dysport, jeśli wyniki analizy w podgrupach były podane osobno, w dawce od 200 do 400 jedn., podawana do mięśnia wypieracza</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 28 badań (w tym RCT i badania retrospektywne)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u od 10,7% do 88,2% osób w badaniach retrospektywnych;</li> <li>● brak różnicy w stosunku do odsetka kontynencji przy porównaniu dawek 200 i 300 jedn. w większości badań;</li> <li>● zanotowano wyższy współczynnik kontynencji przy zastosowaniu terapii kombinowanej polegającej na iniekcji 200 jedn. w wypieracz i 100 jedn. w</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><b>Komparatory:</b> nie ograniczono</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> liczba epizodów inkontynencji/24 godz., odsetek osób z częściową lub pełną odpowiedzią na leczenie, stosowanie leków antycholinergicznyc, zmienne urodynamiczne: maksymalne ciśnienie wypieracza [<math>P_{detmax}</math>], maksymalna cystometryczna pojemność pęcherza moczowego [MCC], aktywność wypieracza [RV], maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza, podatność pęcherza, jakość życia, zakażenie ukł. moczowego, krwiomocz, zatrzymanie moczu, ciśnienie w jamie brzusznej, konieczność wykonywania IC de novo, osłabienie siły mięśniowej</p> <p><b>Metodyka:</b> podano informację, że wykluczano badania przeglądowe, listy do redakcji i artykuły redakcyjne</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim, 3 klasa dowodów wg EAU</p>	<p>trójkąt pęcherza moczowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● poprawa kliniczna w postaci redukcji epizodów inkontynencji po 2-6 tyg. od podania leku;</li> <li>● mediana czasu do ponownego podania leku wyniosła 13 tyg. w grupach z PLC; 36,6 tyg. w grupach z dawkowaniem 200 jedn. i 42,1 tyg. w grupach z dawkowaniem 400 jedn.;</li> <li>● w większości badań nastąpiła znacząca poprawa QOL w odniesieniu do punktów końcowych;</li> <li>● <math>P_{detmax}</math> w grupie leczonej toksyną botulinową uległ znaczącemu obniżeniu w porównaniu do PLC;</li> <li>● zmiana <math>P_{det}</math> nie była zależna od wielkości dawki (200 lub 300 jedn.);</li> <li>● MCC zwiększyła się w grupie toksyny botulinowej w porównaniu z PLC; (brak zależności pomiędzy wielkością dawki);</li> <li>● połączone iniekcje w wypieracz i trójkąt nie wykazały przewagi nad iniekcją tylko w wypieracz w stosunku do MCC;</li> <li>● średnia RV znacząco wzrosła w grupie leczonej toksyną;</li> <li>● w 1/3 badań wykazano zwiększoną podatność pęcherza w grupie leczonej toksyną;</li> <li>● Najczęstsze DN: zaleganie moczu, <i>de novo</i> IC, zakażenia ukł. moczowego, nudności wymioty, depresja, zakażenia z gorączką</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● pacjenci leczeni toksyną botulinową typu A osiągają wyższą kontynencję i znaczące obniżenie epizodów inkontynencji;</li> <li>● większość badań wykazała pozytywny efekt leczenia na HRQOL w porównaniu z placebo;</li> <li>● iniekcje toksyny w wypieracz redukują ryzyko uszkodzenia górnych dróg oddechowych poprzez redukcję <math>P_{det}</math>;</li> <li>● MCC i RV i podatność pęcherza zwiększa się po podaniu toksyny;</li> <li>● efekt działania toksyny utrzymuje się przez 12-56 tygodni (jednakże nie zdefiniowano jakie parametry brano pod uwagę oceniając długość działania);</li> <li>● zalecana jest profilaktyka antybiotykowa przed iniekcją toksyny botulinowej;</li> <li>● terapia jest dobrze tolerowana i bezpieczna, nie zostały odnotowane żadne poważne DN, systemowe DN były rzadkie (gł. reakcje miejscowe).</li> </ul>

Podsumowując zestawienie włączonych przez Wnioskodawcę i odnalezionych przez AOTM 2 przeglądów systematycznych, można stwierdzić, że wnioski z przeglądu sponsorowanego przez Podmiot Odpowiedzialny są spójne z wnioskami przedstawionymi przez autorów przeglądu niezależnego (niesponsorowanego).

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej Wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z metodyką analizy klinicznej Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki PubMed),
- Embase (brak informacji nt. użytego interfejsu),
- Cochrane Library.

Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA, przeglądów systematycznych i metaanaliz w

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Strategię wyszukiwania Wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz zastosowane filtry.

W celu kontroli poprawności selekcji, przeprowadzono wyszukiwanie własne Agencji obejmujące ten sam zakres danych, co wyszukiwanie Wnioskodawcy, poszerzone o przedział czasu od daty złożeniu wniosku do dnia 21.02.2014 r. Wyszukiwanie własne przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie Wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie do dnia złożenia wniosku. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z nietrzymaniem moczu z nadreaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym po urazach rdzenia kręgowego lub ze stwardnieniem rozsianym	Nie podano	Wnioskowana populacja dotyczy m.in. osób ze „stabilnymi urazami rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego”, zatem jest węższa niż poszukiwana, jednakże przyjęto takie kryterium włączenia za nastawione na maksymalną czułość i prawidłowe.
Interwencja	Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w dawce 200 j. podawana zgodnie z zarejestrowanym schematem	Nie podano	Zgodnie z informacją przedstawioną przez Wnioskodawcę, jednostki produktu BOTOX® nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej, ze względu na odmienne technologie izolacji, ekstrakcji i oczyszczania toksyny, w związku z czym ich dawka, skuteczność, czas działania i profil bezpieczeństwa są różne i nie powinny być uważane za równoważne. Z tego powodu Wnioskodawca wykluczała badania, w których interwencją stanowiła toksyna botulinowa typu A ( <i>abobotulinumtoxinA</i> ) - produkt Dysport.
Komparatory	Placebo (rozumiane jako naturalny przebieg choroby)	Nie podano	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	[Redacted]	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag
<b>Typ badań</b>	Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• listy do redakcji,</li> <li>• opisy przypadków,</li> <li>• artykuły przeglądowe i pogładowe</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>• publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),</li> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji</li> </ul>	Brak uwag

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie włączone do analizy skuteczności</b>				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p style="text-align: right;">max</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Badanie włączone do analizy bezpieczeństwa-</b> [Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
$P_{det\ max\ IDC}$	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.
$V_{P\ max\ IDC / RDV}$	Maksymalna objętość płynu w pęcherzu podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza.
DC	Podatność ścian pęcherza to zależność pomiędzy przyrostem objętości a przyrostem ciśnienia panującego w pęcherzu. Parametr ten jest miarą elastyczności pęcherza i podatności na rozciąganie. Obliczany jest poprzez podzielenie zmiany objętości przez zmianę ciśnienia wypieracza. Dolna granica to wartości od 12,5 do 30 ml/cm H <sub>2</sub> O.
PVR	Objętość zalegającego moczu po mikcji.

Nie stwierdzono różnic sposobów pomiaru tych samych punktów końcowych w poszczególnych badaniach.

Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Nazwa kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis kwestionariusza
Kwestionariusz I-QOL	[Redacted]
Kwestionariusz OAB-PSTQ	[Redacted]
Kwestionariusz PGA	[Redacted]

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.



Wnioskodawca nie przedstawił oceny wiarygodności zewnętrznej i wewnętrznej w odniesieniu do badań włączonych do AKL a jedynie w odniesieniu do całej AKL. Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy na podstawie oceny AOTM:

#### Wiarygodność wewnętrzna wg oceny AOTM:

- umieszczono informację o zaślepieniu każdego z badań, natomiast nie podano informacji na temat metody zaślepienia;
- we wszystkich włączonych badaniach zastosowano hipotezę typu *superiority* z wyjątkiem [redacted] w którym nie określono typu hipotezy badawczej;
- badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych;
- w badaniach włączonych do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT tj. analizę najbardziej wiarygodną dla hipotezy typu *superiority*;
- opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy;
- odsetki utraty pacjentów z badania i przyczyny były różne w porównywanych grupach w każdym z badań;

- liczebności prób w badaniach uzasadniano potrzebą randomizacji 1:1 lub 1:1:1 tj. tak samo licznych grup w poszczególnych ramionach badania.

Wiarygodność zewnętrzna wg oceny AOTM:

- wśród badań włączonych do przeglądu jedno badanie ( [redacted] ) przeprowadzone było w polskiej populacji, jednakże nie podano odrębnych wyników dla tej subpopulacji. W tym badaniu w każdej z grup ok. 90% stanowiła rasa biała;
- w analizie ITT dawkowanie leku było zgodne z zaleceniami w ChPL;
- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej.

**3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej Wnioskodawcy**

Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników. Jakościowa synteza wyników w analizie Wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach, na wykresach i w formie opisowej.

[redacted]

[redacted]

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji Agencji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu.

[redacted]

**Ograniczenia analizy wg Wnioskodawcy:**

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy wg AOTM:

- w badaniu [redacted] pacjenci po alokacji do grup mogli kontynuować leczenie lekami antycholinergicznymi, które były przyjmowane podczas terapii toksyną botulinową typu A, co mogło mieć wpływ na efekty końcowe terapii. Co prawda Wnioskodawca w przedłożonej analizie ekonomicznej stwierdził [redacted], jednakże należy zauważyć, że badanie to zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktu, co obniża wiarygodność wnioskowania na jego podstawie.
- Wnioskodawca włączył do AKL badanie nieopublikowane – [redacted] co może ograniczać wiarygodność przedstawionych w ramach AKL metaanaliz;
- badanie [redacted] dotyczyło szerszej populacji pacjentów niż populacja wnioskowana (tj. osoby bez określenia wysokości uszkodzenia rdzenia) i zostało włączone do większości metaanaliz bezpieczeństwa i skuteczności. W uzupełnieniach wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił następujące wyjaśnienia: [redacted]  
[redacted] Należy zauważyć, że w badaniach [redacted] łączna populacja pacjentów odpowiadających wskazaniu wnioskowanemu stanowi 93% populacji całkowitej uwzględnionej w metaanalizach Wnioskodawcy;  
[redacted] do badania [redacted] zostali włączeni pacjenci ze stwardnieniem rozsianym lub z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, bez określenia wysokości uszkodzenia. W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych, Wnioskodawca podkreślił, [redacted]
- omówione w Dyskusji AKL badanie [redacted] nie jest badaniem ukończonym, tj. nie są dostępne dla niego pełne wyniki badań, co nie pozwala na wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności ocenianego leku;

- Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat istotności klinicznej przyjętych w badaniach [redacted] (tzn. nie przedstawił, że są one znaczące klinicznie i stanowią cel terapii);
- do badania [redacted] zostały włączone osoby [redacted], co nie pozwala wnioskować o skuteczności terapii u osób z mniejszą częstością nietrzymania moczu;
- W żadnym z badań włączonych do AKL nie zostało zdefiniowane pojęcie „nietrzymania moczu” (np. czy „nietrzymanie moczu to jakkolwiek ilość moczu oddawana pomiędzy kolejnymi mikcjami, których objętość była nie mniejsza niż X ml” czy np. „wypływ kroplowy moczu”), co nie pozwala na precyzyjne określenie kryteriów włączenia pacjentów do badań;
- zbieranie, analiza i interpretacja danych statystycznych z badania [redacted] została przeprowadzona przez firmę Allergan.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Do [redacted] skuteczności AKL Wnioskodawcy [redacted] nie włączono badania [redacted] ze względu na [redacted]

Podano wartości oszacowane łącznie – dla populacji z urazem rdzenia (SCI) oraz dla populacji ze stwardnieniem rozsianym (SM), ze względu na brak podania danych odrębnie dla tych populacji.

Dla pozostałych badań włączonych do analizy skuteczności przedstawiono wyniki z podziałem na subpopulacje z SM i SCI.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – badanie [redacted]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana/dzień		[redacted]
		BTX-A, 200 jedn. [redacted]	PLC [redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana/dzień		[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*NS: nieistotnie statystycznie

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badań włączonych do AKL w łącznej populacji [redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Zmiana/tydzień		[redacted]		
			BTX-A, 200 jedn. średnia (SD)	PLC średnia (SD)	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]		[redacted]	[redacted]			
	[redacted]		[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Punkt końcowy	Badanie	Efekt	Liczebność populacji		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	BTX-A, 200 jedn. n/N (%)	PLC n/N (%)	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	









[Redacted text block]

Wnioskodawca przedstawił także w AKL dane dotyczące [Redacted], które nie zostały ujęte w powyższej tabeli. Wyniki tych badań wskazują, że [Redacted]

Analiza kliniczna Wnioskodawcy zawierała również dodatkowe dane efektywności klinicznej dotyczące [Redacted] (wyniki nie zostały ujęte w powyższej tabeli).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie [Redacted] badań włączonych do AKL.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności badań włączonych do AKL w łącznej populacji SCI i SM – [Redacted] - w kwestionariuszu I-QOL i OAB-PSTQ

Badanie	Okres obserwacji	Liczebność		[Redacted]	[Redacted]
		BTX-A n/N (%)	PLC n/N (%)		
[Redacted] - kwestionariusz I-QOL					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Okres	Liczebność			
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczebność			
		BTX-A n/N (%)	PLC n/N (%)		
kwestionariusz OAB-PSTQ					

[Redacted text block]

Wyniki badań włączonych do AKL wykazały, że zastosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu pacjentów z neurogenną nadreaktywnością pęcherza moczowego [Redacted text block]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

We włączonych do AKL Wnioskodawcy badaniach klinicznych raportowano następujące zdarzenia niepożądane:

[Redacted text]

Poniżej w tabelach przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane we włączonych do analizy skuteczności [Redacted] w całym okresie obserwacji. W formie tabelarycznej oraz opisowej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie osób otrzymujących dawkę 200 jedn. BTX-A w porównaniu z PLC. Z kolei dane dla wyższej dawki tj. 300 jedn. przedstawiono jedynie w postaci tabelarycznej, z uwagi na fakt, iż dawka ta nie stanowi przedmiotu oceny.

**Wyboldowano** wyniki istotne statystycznie.

Nieujęte w tabeli zdarzenia niepożądane omówiono poniżej:

[Redacted text]

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem BTX-A w dawce 200 i 300 jedn. w całym okresie obserwacji w populacji ogólnej oraz z podziałem na subpopulacje ze stwardnieniem rozsianym (SM) i urazem rdzenia kręgowego (SCI)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Dawka BTX-A 200 jedn.		[Redacted]	Dawka BTX-A 300 jedn.
		Liczebność			
		BTX-A n/N (%)	PLC n/N (%)		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Zdarzenie niepożądane		Badanie	Dawka BTX-A 200 jedn.		Dawka BTX-A 300 jedn.	
			Liczebność		[redacted]	[redacted]
			BTX-A n/N (%)	PLC n/N (%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Dawka BTX-A 200 jedn.		Dawka BTX-A 300 jedn.
		Liczebność		
		BTX-A n/N (%)	PLC n/N (%)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W populacji ogólnej pacjentów częściej w grupie pacjentów otrzymujących 200 jedn. BTX-A w porównaniu z grupą przyjmującą PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane:

[redacted]

[redacted]



[REDACTED]

W populacji ogólnej pacjentów rzadziej w grupie pacjentów otrzymujących 200 jedn. BTX-A w porównaniu z grupą przyjmującą PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane:

[REDACTED]

Zdarzenia niepożądane w całym horyzoncie badań włączonych do analizy bezpieczeństwa:



#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Botox działania niepożądane obserwowano u 32% pacjentów podczas pierwszej terapii, ze spadkiem do 18% podczas drugiej terapii. Bardzo często raportowano: zakażenia dróg moczowych (49,2% pacjentów leczonych BTX-A i 35,7% leczonych PLC) i zatrzymanie moczu (17,2% osób leczonych BTX-A i 2,9% leczonych PLC), zaś często występowały: krwimocz, dysuria, uchyłek pęcherza (związane z procedurą wstrzyknięcia), zaparcia, bezsenność, zmęczenie, zaburzenia chodu, dysrefleksja autonomiczna i upadki (związane z procedurą wstrzyknięcia). Nie zaobserwowano żadnej zmiany w działaniach niepożądanych po powtórzeniu dawkowania. U pacjentów, którzy na początku badania nie byli cewnikowani, cewnikowanie rozpoczęto u 38,9% leczonych BTX-A i 17,3% osób leczonych PLC.

Źródło: ChPL Botox

W wyniku przeszukiwania w dniu 21.02.2014 r. stron internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii, które nie zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Botox.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

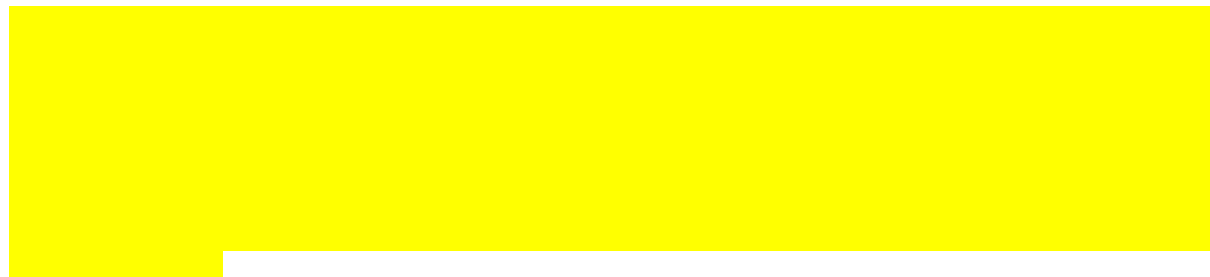


Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów analizy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów analizy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyszukiwanie własne AOTM przeprowadzone w dniu 26.03.2014 r. nie wykazało innych analiz ekonomicznych niż te ujęte w AE Wnioskodawcy.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia nietrzymania moczu o podłożu neurogennym za pomocą BTX-A w ramach programu lekowego.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

##### Porównywane interwencje

Porównano terapię BTX-A z leczeniem objawowym.

##### Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej (połączonej) perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).

##### Horyzont czasowy

Wyniki przedstawiono dla [redacted] horyzontu czasu.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

### Koszty



Tabela 23. Cena produktu leczniczego Botox

Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fio ka, kod EAN: 5909990674817			

### Model





W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stóp dyskontowych,



Tabela 24. Kluczowe parametry modelu Wnioskodawcy

Parametr		Wartość		Źródło
<b>Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
<b>Inne parametry</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr		Wartość	Źródło
Dawka		200 jedn.	ChPL Botox







### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przyjęto [redacted] horyzont czasu w analizie podstawowej (na podstawie badań [redacted])</li> <li>▪ w analizie wrażliwości przyjęto [redacted] horyzont czasowy ([redacted])</li> </ul>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	patrz rozdział niniejszej analizy 4.4. Ocena modelu Wnioskodawcy [redacted]

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym Wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji); \*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił informację na temat przeprowadzenia walidacji [redacted] modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, która polegała na [redacted] W celu przeprowadzenia walidacji [redacted] modelu przez AOTM, sprawdzono zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorach ([redacted]) z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

Założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem na dzień złożenia wniosku a wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i efektywności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Ponadto analitycy AOTM zidentyfikowali następujące ograniczenia:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Ponadto zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy deklarowanymi wartościami wejściowymi w modelu wymienionymi w papierowej wersji analizy ekonomicznej i wartościami wprowadzonymi do elektronicznej wersji modelu:

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości testowano [Redacted text block]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania BTX-A z PLC w [Redacted] horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	BTX-A	PLC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 27. Zestawienie kosztów dla porównania BTX-A z PLC w [Redacted] horyzoncie czasowym, [Redacted]

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

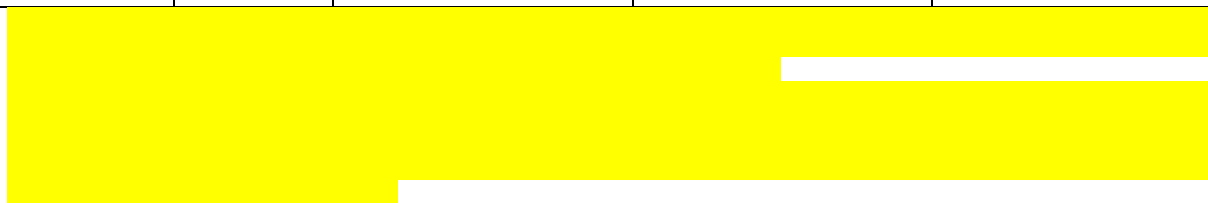




#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 29. Analiza progowa (próg: 111 381 zł)

Wariant	Perspektywa	Cena zbytu netto opakowania [zł]	Urzędowa cena zbytu brutto opakowania [zł]	Cena hurtowa opakowania [zł]**
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	połączona	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	połączona	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Dla perspektywy NFZ, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Botox wynosi [redacted]



Dla perspektywy połączonej (NFZ + pacjent), przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Botox wynosi [redacted]



#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy testowano wpływ zmiany stóp dyskontowych,



Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR, [zł/opakowanie]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmieniony parametr	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR, [zł/opakowanie]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Analiza wrażliwości wykazała, że produkt leczniczy Botox jest interwencją efektywną kosztowo (ICUR < 3 x PKB *per capita*).

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, iż w uzgodnionym projekcie programu lekowego w rozdziale „Określenia czasu leczenia w programie” zawarto informację o [REDAKTED]

Na potrzeby obliczeń skorzystano z modelu ekonomicznego Wnioskodawcy. Przyjęto, że efekty zdrowotne oraz parametry i inne założenia modelu ekonomicznego nie ulegają zmianie.

Obliczenia wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej (połączonej) perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).

Przyjęto na potrzeby wykonania obliczeń parametry wymienione w tabeli poniżej.

Tabela 31. Parametry modelu ekonomicznego wykorzystane na potrzeby obliczeń

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt preparatu Botox	[REDAKTED]	Obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2013 r., założenia Wnioskodawcy
Czas do ponownego podania BTX-A	[REDAKTED]	uzgodniony projekt programu lekowego

Wyniki obliczeń własnych Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.



W tabeli poniżej przedstawiono także oszacowania dla okresu ponownego podania ocenianego leku, w którym technologia Botox staje się efektywna kosztowo przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł. Wyniki sugerują, że terapia BTX-A jest kosztowo efektywna przy częstotliwości podania od [redacted] do [redacted] w zależności od rozpatrywanej perspektywy i wariantu [redacted]

Tabela 34. Analiza progowa częstości podawania leku w programie (próg 111 381 zł).

Wariant	Perspektywa	Progowa częstość podawania leku w programie (miesiące)
[redacted]	NFZ	[redacted]
	połączona	[redacted]
[redacted]	NFZ	[redacted]
	połączona	[redacted]

### Wyniki analizy progowej przy założeniu podania BTX-A [redacted]

Tabela 35. Analiza progowa (próg: 111 381 zł)

Wariant	Perspektywa	Cena zbytu netto opakowania [zł]	Urzędowa cena zbytu brutto opakowania [zł]	Cena hurtowa opakowania [zł]*
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	połączona	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	połączona	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* dla marży hurtowej z 2014 roku, tj. 5%

Z perspektywy NFZ, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Botox wynosi [redacted]

Z perspektywy połączonej, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Botox wynosi [redacted]

### Wyniki analizy wrażliwości przy założeniu podania BTX-A [redacted]

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tych samych parametrów, co założone w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy tj. [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla zmiany poszczególnych parametrów prezentuje tabela poniżej.

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Zmieniony parametr	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR (próg: 111 381 zł)		
		[redacted] [zł/opakowanie]		
		Cena zbytu netto opakowania [zł]	Urzędowa cena zbytu brutto opakowania [zł]	Cena hurtowa opakowania [zł]**
[redacted]	Perspektywa NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Perspektywa NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Zmieniony parametr	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR (próg: 111 381 zł)		
		Cena zbytu netto opakowania [zł]	Urzędowa cena zbytu brutto opakowania [zł]	Cena hurtowa opakowania [zł]**
	Perspektywa wspólna			
Zmiana stóp dyskontowych	5% efekty + 5% koszty	Perspektywa NFZ		
		Perspektywa wspólna		
	0% efekty + 0% koszty	Perspektywa NFZ		
		Perspektywa wspólna		
	5% koszty + 0% efekty	Perspektywa NFZ		
		Perspektywa wspólna		

\*\* dla marży hurtowej z 2014 roku, tj. 5%

Analiza wrażliwości wykazała, że produkt leczniczy Botox jest interwencją efektywną kosztowo (ICUR <3 x PKB *per capita*) przy założeniu

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

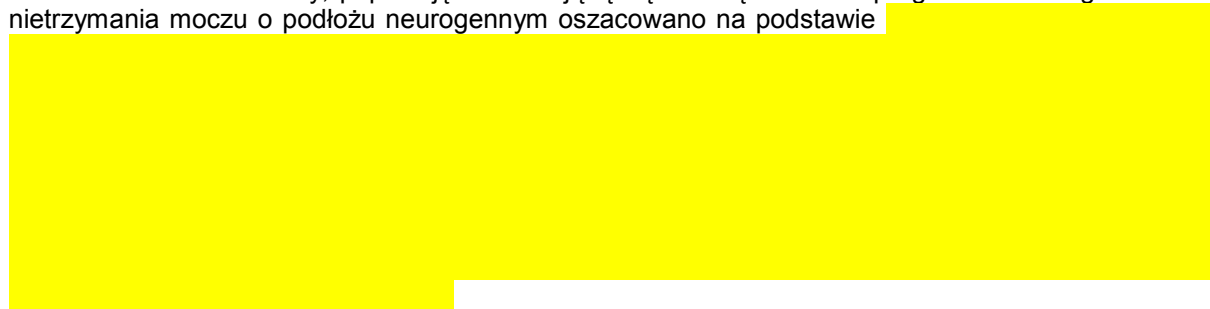
### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### **Cel analizy według Wnioskodawcy**

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu toksyny botulinowej typu A (Botox) w ramach programu lekowego leczenia nietrzymania moczu o podłożu neurogennym.

#### **Populacja i wielkość sprzedaży**

W analizie Wnioskodawcy, populację kwalifikującą się do włączenia do programu lekowego leczenia nietrzymania moczu o podłożu neurogennym oszacowano na podstawie



#### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

#### **Horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu (lata od 2014 do 2016).

#### **Kluczowe założenia**



W analizie Wnioskodawcy przyjęto następujące założenia dotyczące sposobu leczenia produktem leczniczym Botox:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

#### **Koszty**

Uwzględnione w analizie wpływu na budżet koszty zostały przyjęte na podstawie wartości uwzględnionych w analizie ekonomicznej. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie:

[Redacted text]

### Proponowana cena

Tabela 37. Proponowana cena za opakowanie - dane Wnioskodawcy

Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fio ka, kod EAN: 5909990674817			

### Ograniczenia według Wnioskodawcy

[Redacted text]

### Ograniczenia według AOTM:

[Redacted text]



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Brak precyzyjnych danych epidemiologicznych uniemożliwia precyzyjne określenie populacji kwalifikującej się do włączenia do programu lekowego. Oszacowania populacji oparto na [redacted]. Mogą być one związane z niepewnością.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	3-letni horyzont czasu
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Lek nie był refundowany wcześniej we wnioskowanym wskazaniu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym Wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy Wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

\*SM – osoby ze stwardnieniem rozsianym ; SCI – osoby z uszkodzeniem rdzenia

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTM o przedstawienie liczby osób, które będą leczone w ramach wnioskowanego wskazania.

Tabela 40. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowiskach ekspertów

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta	
	SM	SCI
	ok. 1 tysięcy osób (10% kwalif kujących się do włączenia do PL z liczby 10 tys.)	ok. 3 tys. osób (5% kwalif kujących się do włączenia do PL z liczby z 60 tys.)
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	kilkadziesiąt osób	ki kaset osób

Źródło: Korespondencja z ekspertami

Szacunki podawane przez ekspertów poproszonych przez AOTM o opinię dotyczące ogólnej liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego różnią się od siebie (populacja z SM

kwalfikująca się do włączenia do programu lekowego wynosi od kilkudziesięciu do tysiąca osób, zaś populacja z SCI kwalfikująca się do programu lekowego waha się od kilkuset do nawet 3 tys. osób).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania Wnioskodawcy dla poszczególnych scenariuszy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, populacja łączna

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

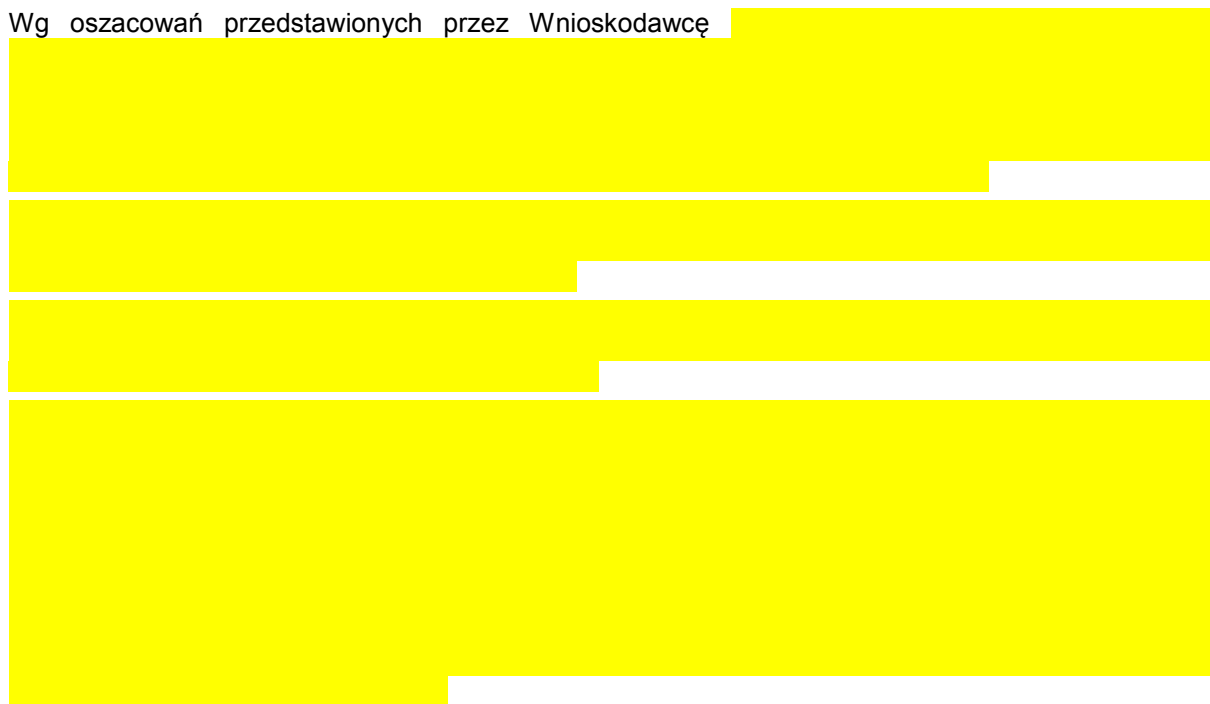
Koszty ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia na leczenie pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wywieracza

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SCENARIUSZ NOWY PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leczenie zachowawcze (BSC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Botox	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCENARIUSZ NOWY MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leczenie zachowawcze (BSC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Botox	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SCENARIUSZ NOWY MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,			
	Leczenie zachowawcze (BSC)			
	Botox			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			

Wg oszacowań przedstawionych przez Wnioskodawcę



W tabelach poniżej przedstawiono inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+] / oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, scenariusz podstawowy,			
	Leczenie zachowawcze (BSC)			
	Botox			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+] / oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, scenariusz inkrementalny minimalny,			
	Leczenie zachowawcze (BSC)			
	Botox			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			

WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, scenariusz inkrementalny maksymalny, [redacted]		
	Leczenie zachowawcze (BSC)	[redacted]	[redacted]
	Botox	[redacted]	[redacted]
	<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]

[redacted]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Na potrzeby obliczeń skorzystano z modelu ekonomicznego Wnioskodawcy. W modelu zmieniono założenie: [redacted] Pozostałe założenia, w tym dotyczące kosztu 1 jednostki BTX-A [redacted] oraz oszacowania dotyczące wielkości populacji pozostawiono bez zmian. Obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania dla scenariusza [redacted]

[redacted]



Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, [redacted] – obliczenia AOTM

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[redacted]	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

W tabelach poniżej przedstawiono inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet [redacted]

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+] / oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [redacted]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[redacted]	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, scenariusz podstawowy, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+] / oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, scenariusz inkrementalny minimalny,</b>			
	Leczenie zachowawcze (BSC)			
	Botox			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, scenariusz inkrementalny minimalny,</b>			
	Leczenie zachowawcze (BSC)			
	Botox			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			

[Redacted text block]



6. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 48. Opinie ekspertów klinicznych do PL: „Leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”

Ekspert	Uwagi do zapisów projektu programu lekowego
<p><b>Prof. dr hab. N. med. Marek Sosnowski</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii</p>	<p><b>Rubryka „Świadczeniobiorcy”:</b> „Powyższy projekt programu lekowego jest dalszym postępowaniem we wdrażaniu nowoczesnego postępowania w leczeniu nietrzymania moczu u chorych z nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego pochodzenia neurogennego. Powinien również moim zdaniem być wdrożony u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego o etiologii idiopatycznej. Dzięki tej nowej technologii uzyskamy poprawę stanu higieny setek pacjentów, poprawę ich jakości życia codziennego oraz zmniejszy ryzyko i możliwości występowania powikłań współwystępujących z nietrzymaniem moczu. Wynikiem tego postępowania będą też aspekty ekonomiczne, można też będzie uzyskać oszczędności finansowe w długofalowej obserwacji tak leczonych pacjentów.”</p> <p><b>Rubryka „Schemat dawkowania leków w programie”:</b> „W załączonym projekcie programu z Ministerstwa Zdrowia jest podana zbyt mała dawka inicjująca leku - toksyny botulinowej A = 100U. Dawka ta jest wystarczająca w leczeniu NTM zespołu pęcherza nadreaktywnego (AOB). Wg najnowszych publikacji i metaanaliz dawka inicjująca powinna wynosić 200U a w przypadku braku dostatecznego efektu należy ją zwiększyć do 300U.”</p> <p><b>Uwagi nt. warunków przeprowadzania zabiegu:</b> „Następnym ważnym aspektem koniecznym podkreślenia jest wprowadzenie zasady wykonywania tego świadczenia tylko przez doświadczonych urologów. Tylko lekarz urolog, wykonujący codziennie zabiegi diagnostyczne endoskopowe pęcherza moczowego, potrafi rozpoznać na podstawie obrazu błony śluzowej pęcherza choroby współwystępujące np.; zapalenie pęcherza bakteryjne, zapalenie pęcherza śródmiąższowe, nowotwór śródnabłonkowy pęcherza „in situ-CIS”. Urolog również potrafi doskonale rozpoznać niekiedy bardzo trudne umiejscowienie ujść moczowodów i lokalizację „trójkąta pęcherzowego” tj. miejsca którego należy unikać podczas podawania wstrzyknięć toksyny botulinowej. W przypadku wydania zgody na wykonywanie tego zabiegu przez lekarzy innych specjalności zabiegowych, należy zadać pytanie, Kto wcześniej rozpozna i będzie leczył powikłania jakie mogą nastąpić po wdrożeniu tego leczenia lub leczył powikłania przy nieumiejętnym wykonaniu tego zabiegu. Na jakiej zasadzie można oprzeć informację, że dany lekarz specjalista jest już dostatecznie przeszkolony i gdzie oraz ile wykonał zabiegów na pęcherzu moczowym, aby można było Go uznać za doświadczonego?”</p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>„Mam tylko jedną uwagę. Nie rozumiem dlaczego zostało wprowadzone sformułowanie „urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego”. U pacjentów z uszkodzeniem odcinka szyjnego też występują zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych. Moim zdaniem we wszystkich punktach powyższe sformułowanie powinno być zmienione na „po urazach rdzenia kręgowego”.</p>
 	<p><b>Rubryka „Świadczeniobiorcy”:</b> „Proponuję stworzyć nową grupę chorych z zespołem bolesnego pęcherza (...), u których też jest zasadne podanie botuliny dopęcherzowo zgodnie z ostatnimi rekomendacjami EAU. Nie będzie to docelowo duża grupa chorych, wg moich danych ok. 100 osób rocznie przy podobnych zasadach kwalifikacji.”</p> <p><b>Rubryka „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”:</b> Jest: „1.4. Pomiar objętości moczu zalegającego po mikcji (przy pomocy cewnika, aparatu USG lub aparatu typu Bladder Scan)”</p>

	Powinno być: „plus badanie ultrasonograficzne górnych i dolnych dróg moczowych celem oceny zastojów moczu w górnych drogach moczowych” (przewidywanie możliwości wystąpienia niewydolności nerek)*
--	--

\* [redacted] do wiadomości AOTM tę samą opinię, którą przekazał w dniu 23.12.2013 r. do Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji zawierającą uwagi do projektu programu lekowego. W niniejszym opracowaniu zamieszczono jedynie te uwagi [redacted], które nie zostały uwzględnione w zaakceptowanym przez MZ programie lekowym.

Źródło: Korespondencja z ekspertami

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez Wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, śsspż i wyrobów medycznych polega na [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 49. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych rekomendujących stosowanie toksyny botulinowej A w neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego. Wszystkie włączone do niniejszej analizy wytyczne kliniczne oparte są na przeglądzie systematycznym. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie toksyny botulinowej typu A (brak wyszczególnienia nazwy handlowej) w II linii leczenia, w przypadku niepowodzenia terapii lekami antycholinergicznymi lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych.

Dokładny opis odnalezionych wytycznych rekomendujących stosowanie toksyny botulinowej typu A w neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Europa</b> <b>EAU 2013</b>	Wytyczne dotyczące neurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	W leczeniu neurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych (ang. NLUTD) nie jest dostępna optymalna monoterapia. Dla maksymalizacji efektów zdrowotnych obecnie najlepsza opcją stanowi terapia wielolekowa. Iniekcje toksyny botulinowej w pęcherz (długotrwały ok. 9–cio miesięczny efekt, odwracalny). Dopuszcza się powtarzalne iniekcje bez utraty skuteczności. <b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.
<b>Wielka Brytania</b> <b>NICE 2012</b>	Wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu w chorobach neurologicznych	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	<b>Toksyna botulinowa typu A</b> – do rozważenia u dorosłych pacjentów z urazem rdzenia kręgowego lub stwardnieniem rozsianym, z objawami OAB, u osób u których leki antymuskarynowe są nieefektywne lub źle tolerowane, u osób z objawami zalegania moczu w pęcherzu moczowym <b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.
<b>Wielka Brytania</b> <b>NCGC 2012</b>	Nietrzymanie moczu w chorobach neurologicznych: leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych w chorobach neurologicznych	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	Zastrzyki z toksyny botulinowej typu A w ścianę pęcherza (u dorosłych pacjentów z urazem rdzenia kręgowego lub stwardnieniem rozsianym, z objawami OAB, u osób u których leki antymuskarynowe są nieefektywne lub źle tolerowane, u osób z objawami zalegania moczu w pęcherzu moczowym) <b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku, natomiast zgromadzone dowody naukowe w ramach przeglądu systematycznego obejmują badania z preparatami Botox oraz Dysport
<b>Polska</b> <b>PTU 2010</b>	Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu	Implementowane wytyczne EAU	Wytyczne wymieniają m.in.: toksyny: toksyna botulinowa (w zaburzeniach neurogennych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), toksyna botulinowa (w zaburzeniach idiopatycznych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), kapsaicyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo), resiniferatoksyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo). <b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.
<b>Turcja</b> <b>Cetinel 2013</b>	Wytyczne dotyczące postępowania w dysfunkcji dolnych dróg moczowych w stwardnieniu rozsianym	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	Rekomenduje się stosowanie dopęcherzowo toksyny botulinowej typu A u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i NDO w przypadku niepowodzenia lub efektów ubocznych leczenia lekami antymuskarynowymi; nie rekomenduje się podania toksyny botulinowej do zwieracza. <b>Komentarz AOTM:</b> wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej leku.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje oraz jedna rekomendację odroczoną. Zestawienie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p><b>Kanada</b> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p><b>CADTH 2012</b></p>	<p>Finansowanie Botoxu w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza w pęcherzu neurogennym z powodu stwardnienia rozsianego i urazu rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego kręgosłupa</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rekomenduje się włączenie toksyny botulinowej typu A na listę leków refundowanych w leczeniu nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza w pęcherzu neurogennym z powodu stwardnienia rozsianego i urazu rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego kręgosłupa w przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku odpowiedzi na terapię behawioralną i leczenie lekami antycholinergicznymi i/lub nietolerancji leków antycholinergicznymi;</li> <li>• ponownego podania leku w odstępach czasu nie mniejszych niż 36 tygodni.</li> </ul> <p>Komitet nie rekomenduje ponownego podania leku pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na pierwsze podanie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Toksyna botulinowa typu A (onabotulinumtoxinA) w 2 randomizowanych badaniach kontrolnych III fazy w grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego z nietrzymaniem moczu z powodu nadreaktywności wypieracza i z niedostateczną odpowiedzią na leczenie lekami antycholinergicznymi w porównaniu z placebo wykazała statystycznie istotną przewagę w częstotliwości epizodów nietrzymania moczu, odsetku pacjentów którzy osiągnęli kontynencję oraz jakości życia (wynik kwestionariusza I-QOL). Analiza kosztów użyteczności wykazała, że inkrementalny koszt za QALY wynosi 33 863\$ w porównaniu z BSC dla łącznej populacji ze stwardnieniem rozsianym i z uszkodzeniem rdzenia, zakładając ponowne podanie leku w ciągu 66 tygodni. Uznano, że technologia nie jest efektywna kosztowo przy ponownych podaniach krótszych niż co 36 tygodni.</p>
<p><b>Francja</b> Haute Autorité de Santé</p> <p><b>HAS 2012</b></p>	<p>Finansowanie Botoxu w leczeniu pacjentów z nietrzymaniem moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza spowodowanej stwardnieniem rozsianym lub urazem rdzenia kręgowego, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie antycholinergiczne, którzy są cewnikowani.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> rekomenduje się włączenie toksyny botulinowej typu A na listę leków zatwierdzonych do stosowania wewnątrzszpitalnego i przez różne służby ochrony zdrowia we wskazaniu nietrzymania moczu z powodu nadreaktywności wypieracza z powodu stwardnienia rozsianego lub urazu rdzenia kręgowego u pacjentów, którzy są cewnikowani i z niedostateczną odpowiedzią na leczenia antycholinergiczne.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A w tym wskazaniu wykazują znaczną korzyść ze stosowania leku do 2 cykli leczenia;</li> <li>• dane dotyczące długoczasowych efektów Botoxu, jego tolerancji i poprawy jakości życia są ograniczone;</li> <li>• wpływ leczenia na powikłania w górnych drogach moczowych jest oparty tylko na parametrach urodynamicznych;</li> <li>• istnieją obawy w obecnej praktyce medycznej z powodu tak ścisłego wskazania refundacyjnego Botoxu.</li> </ul> <p>Komitet ma zastrzeżenia do przenoszenia wyników z badań eksperymentalnych na obecną praktykę kliniczną i prosi o dane nt. efektywności praktycznej celem ustalenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• warunków do przeprowadzenia iniekcji Botoxu (miejsca i metod iniekcji, liczby i miejsc wkłuć, dawki, liczby i częstotliwości cykli leczenia itp.);</li> <li>• dyscypliny terapeutycznej (stopnia <i>compliance</i>) dotyczącej ścisłego wskazania refundacyjnego w odniesieniu do rozpoznania i wcześniejszego leczenia;</li> <li>• oceny długoterminowego leczenia (3-lata), w znaczeniu długoterminowej</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>skuteczności i tolerancji (odsetka pacjentów z kontynencją, częstości cewnikowania, jakości życia, stopnia zakażeń dróg moczowych, pogorszenia funkcji nerek, wydłużenia czasu do zabiegu chirurgicznego).</p> <p><b>Komentarz AOTM:</b> przedmiotem rekomendacji jest Botox we wskazaniu szerszym niż wnioskowane (tj. pacjenci bez określenia wysokości uszkodzenia rdzenia kręgowego)</p>
<p><b>Szkocja (Wielka Brytania)</b> Scottish Medicines Consortium</p> <p><b>SMC 2013</b></p>	<p>Finansowanie Botoxu w leczeniu dorosłych pacjentów z nietrzymaniem moczu z powodu nadreaktywności wypieracza spowodowanej stwardnieniem rozsiałym lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego (urazowym lub nieurazowym), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie lekami antycholinergicznymi, którzy są cewnikowani lub wyrażają zgodę i są zdolni do przeprowadzenia cewnikowania.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> rekomenduje się refundowanie Botoxu w leczeniu dorosłych pacjentów z nietrzymaniem moczu z powodu nadreaktywności wypieracza spowodowanej stwardnieniem rozsiałym lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego (urazowym lub nieurazowym), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie lekami antycholinergicznymi, którzy są cewnikowani lub wyrażają zgodę i są zdolni do przeprowadzenia cewnikowania.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W 2 podwójnie zaślepionych badaniach RCT III fazy, w których pacjenci otrzymywali BSC, toksyna botulinowa typu A w dawce 200 jedn. wykazała znaczną statystycznie przewagę nad placebo w średniej redukcji epizodów nietrzymania moczu na tydzień w okresie obserwacji 6 tygodni. Dane dotyczące ponownego podania leku są ograniczone.</p>
<p><b>Australia</b> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</p> <p><b>PBAC 2012</b></p>	<p>Rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Botox (toksyna botulinowa typu A) 100 jednostek o leczenie nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza u osób z niedostateczną odpowiedzią na leczenie lekami antycholinergicznymi.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> postanowiono odroczyć wydanie rekomendacji dotyczącej włączenia toksyny botulinowej typu A na listę leków refundowanych we wskazaniu leczenie nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza do czasu przedstawienia dalszych danych przez Wnioskodawcę</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> PBAC odradza wydanie rekomendacji z powodu niepewnego oszacowania analizy kosztów efektywności oraz wartości użyteczności i kosztów. PBAC rozważyła konieczność uzyskania dalszych danych od MSAC dotyczących kosztów podania leku i monitorowania a także od Wnioskodawcy w zakresie modelu ekonomicznego i wartości użyteczności.</p>
<p><b>Australia</b> Medical Services Advisory Committee</p> <p><b>MSAC 2012</b></p>	<p>Finansowanie Botoxu w leczeniu nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> postanowiono odroczyć wydanie rekomendacji dotyczącej włączenia toksyny botulinowej typu A na listę leków refundowanych we wskazaniu leczenie nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza do czasu przedstawienia dalszych danych przez Wnioskodawcę</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Odroczenie rekomendacji ma miejsce do czasu uzyskania dodatkowych danych od Wnioskodawcy, które powinny zostać ponownie poddane ocenie przez PBAC.</p> <p><b>Komentarz AOTM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przedmiotem rekomendacji jest Botox we wskazaniu szerszym niż wnioskowane - wnioskowane wskazanie (neurogenna nadreaktywność wypieracza) obejmowałoby m.in. pacjentów z chorobą Parkinsona i udarem mózgu;</li> <li>• konieczność uzyskania dodatkowych danych wynika z niepewności oszacowania kosztów podania leku, kosztów monitorowania, dodatkowych danych dotyczących przedstawionego modelu ekonomicznego i wartości użyteczności.</li> </ul>







## 11. Opinie ekspertów

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Botoxu w ramach programu lekowego "Leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)"

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii</p>	<p><b>Dotyczy populacji z SCI:</b></p> <p>Nietrzymanie moczu u pacjentów z pęcherzem neurogennym i nadreaktywnością wypieracza u chorych po urazach rdzeniach kręgowego jest poważnym powikłaniem tego schorzenia i wymaga stałego leczenia. Występowanie tego objawu zarówno u kobiet jak i u mężczyzn w znacznym sposób utrudnia już i tak ograniczoną aktywność życiową tych pacjentów. Oprócz ważnych problemów socjalnych, społecznych istotne są aspekty ekonomiczne związane z utrzymaniem odpowiedniego stanu higieny ciała oraz ograniczenie aktywności tych pacjentów. Łagodzenie objawów NTM (nietrzymania moczu) pozwala poprawić ich aktywność pacjentów i ich akceptację rodzinną, społeczną oraz zmniejszyć wydatki na codzienną higienę i opiekę. Objawy NTM są szczególnie niebezpieczne w przebiegu schorzeń neurologicznych np.; uszkodzenia rdzenia kręgowego. Bardzo szybko współistnienie z występującym pęcherzem neurogennym, nadreaktywności wypieracza i NTM prowadzi do wielu powikłań związanych nie tylko z utrzymaniem codziennej higieny, ale wpływu DO na układ moczowy. Występujące wysokie ciśnienie śródopęcherzowe podczas parć naglących wypieracza powoduje wsteczny odpływ moczu moczowodami do nerek i wywiera niszczący wpływ na nerki, doprowadzając w ciągu kilku lat do ich niewydolności. Wzrost ciśnienia wypieracza &gt;40 cm H<sub>2</sub>O lub zmniejszenie jego podatności &lt;20ml H<sub>2</sub>O jest szczególnie niebezpieczne dla dalszej czynności nerek. Obserwuje się, że bardzo często w celu zmniejszania objawów parć naglących i nietrzymania moczu osoby opiekujące się pacjentami po SCI zakładają cewnik Foleya na stałe. Prowadzi to nieuchronnie do przewlekłego zakażenia układu moczowego i przyspiesza wystąpienie niewydolności nerek. Podawanie leczenia farmakologicznego (leków antycholinergicznymi) w przypadku stwierdzenia DO i NTM u chorych po SCI jest w tej chwili standardem postępowania. Poprawiamy komfort codziennego życia tych pacjentów i zmniejszamy ich narażenie na poważne powikłania ze strony układu moczowego. <u>W przypadku braku efektu leczenia farmakologicznego lekami antycholinergicznymi lub ich nietolerancji czy występujących znacznie nasilonych objawach ubocznych</u>, należy wtedy wdrożyć nowy sposób postępowania poprzez podawanie toksyny botulinowej A do pęcherza moczowego pod postacią 30 wstrzyknięć tego leku w ścianę pęcherza moczowego, podśluzówkowo. Optymalną dawkę leku tj. 200U należy podzielić na 30 wstrzyknięć. Przy dobrym efekcie tego leczenia, które jest powtarzalne, ustąpienie NTM przynosi zdecydowaną poprawę stanu higieny leczonych pacjentów, zmniejsza ryzyko występowania schorzeń i powikłań towarzyszących NTM, poprawia zdecydowanie ich aktywność rodzinną i społeczną, codzienny komfort i jakość życia oraz</p>	<p>Brak argumentów przeciwnych wnioskowanej technologii. Wskazują na to pozytywne wyniki badań klinicznych, wielośrodkowych opublikowane w najlepszych czasopismach naukowych</p>	<p>Stanowisko jak w punkcie: „Argumenty za finansowaniem (...);</p> <p><b>Dotyczy populacji z SCI:</b></p> <p>Istnieją rozbieżności co wielkości zastosowania dawki toksyny botulinowej A w pierwszym i następnym wstrzyknięciu podczas leczenia NTM w przebiegu DO u chorych z pęcherzem neurogennym. Wg. aktualnych metaanaliz porównujących dawki 200U i 300U w leczeniu tego schorzenia, efekty lecznicze były podobne(..). Dawka toksyny botulinowej A = 100U, była z powodzeniem stosowana w NTM u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego(OAB) ale o etiologii idiopatycznej.</p> <p>W tej sytuacji wydaje mi się, że jest konieczne zastosowanie dawki toksyny botulinowej A minimum 200U w pierwszych wstrzyknięciach leczenia NTM u chorych z nadreaktywnością wypieracza (DO) i pęcherzem neurogennym po stabilnych urazach kręgosłupa poniżej odcinka szyjnego. Podwyższenie dawki do 300U jest możliwe i konieczne w przypadku braku poprawy po pierwszym podaniu leku.</p> <p>Wykonywanie tego zabiegu powinno być przeprowadzane przez doświadczonych urologów w warunkach hospitalizacji 1 dniowej</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>przyniesie też korzyści ekonomiczne.</p> <p>Wykonywanie tego zabiegu powinno być przeprowadzane przez doświadczonych urologów w warunkach hospitalizacji 1 dniowej. Konieczne jest wykonanie badania urodynamicznego przed wdrożeniem tego leczenia.</p> <p><b>Dotyczy populacji z SM:</b></p> <p>Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych występujące w przebiegu nadreaktywności wypieracza (DO) pęcherza neurogennego u chorych ze stwardnieniem rozsianym(SM) wymaga stałego leczenia, podobnie jak występowanie tego objawu i powikłań opisanych powyżej w stabilnych urazach kręgosłupa poniżej odcinka szyjnego. Opisane powyżej wskazania do podawania dopęcherzowego toksyny botulinowej A, celem leczenia NTM w przebiegu DO u chorych po urazach kręgosłupa, są moim zdaniem takie same u pacjentów dorosłych ze SM. Sposób podawania dopęcherzowego, liczba wstrzyknięć, dawka leku powinny być podobne jak w schorzeniu opisanym powyżej.</p> <p>Wykonywanie tego zabiegu powinno być przeprowadzane przez doświadczonych urologów w warunkach hospitalizacji 1 dniowej. Konieczne jest wykonanie badania urodynamicznego przed wdrożeniem tego leczenia.</p>		
<p><b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza powinno być refundowane w ramach zgłoszonego Programu Lekowego w obu zgłoszonych zespołach chorobowych.</p>	<p>Nie widzę żadnych merytorycznych powodów dlaczego procedury te nie powinny być finansowane.</p>	<p>Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych mają istotny negatywny wpływ na jakość życia chorych. Często są również powodem przewlekłych stanów zapalnych. Dlatego powinny być wprowadzane nowe metody terapii, zwłaszcza u chorych, u których powszechnie stosowane metody farmakoterapii okazały się nieskuteczne.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Wnioskowana technologia winna być finansowana ze środków publicznych ponieważ znamienne zmniejsza liczbę epizodów nietrzymania moczu oraz zwiększa objętość mikcji i pojemność pęcherza poprawiając jakość życia chorych z dysfunkcją neurogenną pęcherza po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u chorych ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p>brak</p>	<p>Na podstawie własnego doświadczenia klinicznego oraz w oparciu o najnowsza literaturę naukową i rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego wnioskowana technologia medyczna winna być finansowana ze środków publicznych.</p>

Źródło: Korespondencja z ekspertami

### Opinie ekspertów klinicznych

Poproszeni przez AOTM o przekazanie opinii eksperci byli zgodni w zakresie finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wspólnie wskazywali na aspekt zwiększenia jakości życia chorych z SCI i SM w przypadku wprowadzenia PL, ponadto wskazali na korzystne efekty kliniczne stosowania BTX-A oraz podnieśli problem możliwego pogorszenia stanu zdrowia pacjentów (w tym wystąpienia niewydolności nerek) w przypadku zaniechania leczenia.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.02.2014 r., znak MZ-PLA-460-15020-859/ISU/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fiolka, kod EAN: 5909990674817

we wskazaniu: nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w ramach programu lekowego: „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.

### Problem zdrowotny

Uszkodzenie rdzenia kręgowego, choroby rdzenia kręgowego i ośrodkowego układu nerwowego prowadzą do zaburzeń w procesach gromadzenia i oddawania moczu.

Dysfunkcja pęcherza w uszkodzeniu rdzenia kręgowego – bezpośrednio po urazie występuje tzw. szok rdzeniowy, charakteryzuje go m.in. brak czynności skurczowej pęcherza (arefleksja), utrata czucia i porażenie wiotkie poniżej poziomu uszkodzenia i atonia pęcherza z zatrzymaniem moczu. Do procesów uszkadzających rdzeń kręgowy, powodujących występowanie zaburzeń czynności pęcherza moczowego należą: schorzenia demielinizacyjne (najczęstszą przyczynę stanowi stwardnienie rozsiane), czynniki urazowe, infekcyjne, guzy pierwotne i przerzutowe, wady rozwojowe, malformacje tętniczo-żylnie. W uszkodzeniu rdzenia kręgowego najczęściej występuje hiperrefleksja wypieracza, lecz proces opróżniania pęcherza może być także zaburzony. W przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego powyżej 6 kręgu odcinka piersiowego kręgosłupa (Th6), w trakcie cewnikowania lub pod wpływem przepełnienia pęcherza moczowego bądź odbytnicy, może dojść do tzw. dysrefleksji autonomicznej. Jest to zespół objawów stanowiących zagrożenie dla życia pacjenta, spowodowany podrażnieniem receptorów adrenergicznych w szyi pęcherza. Pod wpływem tego podrażnienia dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, występuje również bradykardia, pocenie się i silny ból głowy.

### Epidemiologia:

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego u osób z uszkodzeniem rdzenia i ze stwardnieniem rozsianym. Wg ekspertów klinicznych, do których AOTM wystąpiła o opinię liczba dorosłych z nietrzymaniem moczu z nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego wynosi ok. 10 tys. ( ), zaś wg prof. M. Sosnowskiego liczba stabilnych urazów kręgosłupa i hospitalizacji to ok. 3 tys. W przypadku populacji ze stwardnieniem rozsianym to zdaniem obu ekspertów liczba osób ok. 60 tys. z tego ok. 80% może mieć dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, a poważne objawy dotyczące ich dysfunkcji mogą występować u od 2% do 12% leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym..

Leczenie: preparaty antycholinergiczne należą do pierwszej linii leczenia nadreaktywności wypieracza. Leczenia takiego nie należy jednak rozpoczynać, jeżeli objętość moczu zalegającego po mikcji przekracza 100 ml. W takiej sytuacji konieczne jest uzyskanie poprawy opróżniania pęcherza przed włączeniem leczenia antycholinergicznego. Preparaty z tej grupy mogą także zmniejszać istniejącą zdolność do opróżniania pęcherza. Nie ma leczenia farmakologicznego, które może doprowadzić do przywrócenia prawidłowych mechanizmów opróżniania pęcherza. Aktualnie w Polsce w II linii leczenia (tj. po niepowodzeniu terapii antycholinergicznej) nie jest refundowany żaden preparat.

### Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, opartych na przeglądzie systematycznym i opublikowanych po 2010 r. dotyczących wytycznych postępowania u pacjentów z neurogennym pęcherzem nadreaktywnym, w tym wytyczne polskie.

Odnalezione wytyczne kliniczne w pierwszej linii leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego rekomendują stosowanie leków antycholinergicznych (wymieniono m.in. następujące substancje czynne: oksybutynina, tolterodyna, trospium, propiweryna).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie toksyny botulinowej typu A (brak wyszczególnienia nazwy handlowej) w drugiej linii leczenia, w przypadku niepowodzenia terapii lekami antycholinergicznymi lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych. Wytyczne Polskiego

Towarzystwa Urologicznego 2010 oprócz stosowania toksyny botulinowej typu A rekomendują kapsaicynę i resiniferatoksynę, jednak nie są one w Polsce zarejestrowane.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w populacji pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Ze względu na brak technologii opcjonalnej refundowanej w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia lekami antycholinergicznymi), w Analizie klinicznej przyjęto jako komparator placebo (PLC), rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono

[Redacted text block containing the list of studies included in the systematic review. The text is completely obscured by yellow bars.]

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text block]

[Redacted content]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W ramach analizy ekonomicznej została wykonana analiza kosztów-użyteczności, [redacted] horyzoncie czasowym dla porównania terapii BTX-A i leczenia objawowego. Populacja docelowa to pacjenci z nietrzymaniem moczu o podłożu neurogennym. Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania terapii BTX-A z leczeniem objawowym pochodzą [redacted].

Uwaga analityków Agencji: w zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego w zapisach dotyczących [redacted]

[Redacted content]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności sugerują, że terapia BTX-A w porównaniu z leczeniem objawowym wiąże się [redacted]

[Redacted content]



### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), w ramach programu lekowego „Leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza” w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014 - 2016).

Oceniany produkt leczniczy Botox jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach określonych dwoma programami lekowymi:

- Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy;
- Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Populację docelową stanowią chorzy z nietrzymaniem moczu o podłożu neurogennym. Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych, w analizie Wnioskodawcy wielkość populacji oszacowano na podstawie

Szacunki podawane przez ekspertów poproszonych przez AOTM o opinię dotyczące ogólnej liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego różnią się od siebie (populacja ze stwardnieniem rozsianym kwalifikująca się do włączenia do programu lekowego wynosi od kilkudziesięciu do tysiąca osób, zaś populacja z uszkodzeniem rdzenia kwalifikująca się do programu lekowego waha się od kilkuset do nawet 3 tys. osób).

Prognozowana liczba chorych ze stwardnieniem rozsianym z szacunków ekspertów jest

Uwaga analityków Agencji: w zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego w zapisach dotyczących

Wyniki inkrementalne uzyskane na podstawie modelu Wnioskodawcy, [redacted] wskazują że objęcie refundacją produktu leczniczego Botox spowoduje [redacted]

### Analiza racjonalizacyjna

Ze względu na wykazanie, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu Botoxu ze środków publicznych w ramach zaproponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego Wnioskodawca zobowiązany był do przedstawienia analizy racjonalizacyjnej. W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano jako rozwiązanie [redacted]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci wskazali następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

#### Rubryka „Świadczeniobiorcy”:

- *Powyższy projekt programu (...) powinien również moim zdaniem być wdrożony u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego o etiologii idiopatycznej. Dzięki tej nowej technologii uzyskamy poprawę stanu higieny setek pacjentów, poprawę ich jakości życia codziennego oraz zmniejszymy ryzyko i możliwości występowania powikłań współwystępujących z nietrzymaniem moczu. Wynikiem tego postępowania będą też aspekty ekonomiczne, można też będzie uzyskać oszczędności finansowe w długofalowej obserwacji tak leczonych pacjentów (prof. M. Sosnowski);*
- *Proponuję stworzyć nową grupę chorych z zespołem bolesnego pęcherza (...), u których też jest zasadne podanie botuliny dopęcherzowo zgodnie z ostatnimi rekomendacjami EAU [European Association of Urology]. Nie będzie to docelowo duża grupa chorych, wg moich danych ok. 100 osób rocznie przy podobnych zasadach kwalifikacji ([redacted]);*

- Nie rozumiem dlaczego zostało wprowadzone sformułowanie „urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego”. U pacjentów z uszkodzeniem odcinka szyjnego też występują zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych. Moim zdaniem we wszystkich punktach powyższe sformułowanie powinno być zmienione na „po urazach rdzenia kręgowego (prof. D. Ryglewicz).

Rubryka „Schemat dawkowania leków w programie”:

- W załączonym projekcie programu z Ministerstwa Zdrowia jest podana zbyt mała dawka inicjująca leku - toksyny botulinowej A = 100U. Dawka ta jest wystarczająca w leczeniu nietrzymania moczu zespołu pęcherza nadreaktywnego. Wg najnowszych publikacji i metaanaliz dawka inicjująca powinna wynosić 200U a w przypadku braku dostatecznego efektu należy ją zwiększyć do 300U (prof. M. Sosnowski).

Rubryka „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”:

- Jest: „1.4. Pomiar objętości moczu zalegającego po mikcji (przy pomocy cewnika, aparatu USG lub aparatu typu Bladder Scan)” Powinno być: „plus badanie ultrasonograficzne górnych i dolnych dróg moczowych celem oceny zastojów moczu w górnych drogach moczowych” (przewidywanie możliwości wystąpienia niewydolności nerek) (██████████).

Uwagi nt. warunków przeprowadzania zabiegu:

- Następnym ważnym aspektem koniecznym podkreślenia jest wprowadzenie zasady wykonywania tego świadczenia tylko przez doświadczonych urologów. Tylko lekarz urolog, wykonujący codziennie zabiegi diagnostyczne endoskopowe pęcherza moczowego, potrafi rozpoznać na podstawie obrazu błony śluzowej pęcherza choroby współistniejące np.; zapalenie pęcherza bakteryjne, zapalenie pęcherza śródmiąższowe, nowotwór śródnałonkowy pęcherza „in situ-CIS”. Urolog również potrafi doskonale rozpoznać niekiedy bardzo trudne umiejscowienie ujęść moczowodów i lokalizację „trójkąta pęcherzowego” tj. miejsca którego należy unikać podczas podawania wstrzyknięć toksyny botulinowej. W przypadku wydania zgody na wykonywanie tego zabiegu przez lekarzy innych specjalności zabiegowych, należy zadać pytanie, Kto wcześniej rozpozna i będzie leczył powikłania jakie mogą nastąpić po wdrożeniu tego leczenia lub leczył powikłania przy nieumiejętnym wykonaniu tego zabiegu. Na jakiej zasadzie można oprzeć informację, że dany lekarz specjalista jest już dostatecznie przeszkolony i gdzie oraz ile wykonał zabiegów na pęcherzu moczowym, aby można było Go uznać za doświadczonego? (prof. M. Sosnowski).

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 3 rekomendacje finansowe (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012, Haute Autorité de Santé 2012 i Scottish Medicine Consortium 2013) opowiadające się za finansowaniem toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza u osób ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia poniżej odcinka szyjnego (rekomendacja Haute Autorité de Santé 2012 nie określała wysokości uszkodzenia rdzenia) oraz jedną rekomendację odroczoną – Medical Services Advisory Committee 2012 / Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2012. Przyczyną odroczenia była konieczność uzyskania dodatkowych danych dotyczących m.in. kosztów podania leku, kosztów monitorowania, dodatkowych danych dotyczących przedstawionego modelu ekonomicznego i wartości użyteczności.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

<b>Borkowski 2010</b>	Borkowski A (red.). Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny. Wydaw. Lek. PZWL, Warszawa 2010.
<b>ChPL Botox</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox (dokumenty refundacyjne)
<b>ChPL Ditropan</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ditropan (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 12.07.2011 r.)
<b>ChPL Urimper</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Urimper (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 27.08.2012 r.)
<b>ChPL Uroflow</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uroflow (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 06.2012 r.)
<b>ChPL Vesicare</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare (data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 17.01.2013 r.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
<b>Szczekliak 2012</b>	Szczekliak A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. Medycyna Praktyczna 2012
<b>Zajda 2012</b>	Zajda J. Pacjent z neurogenną dysfunkcją pęcherza Praktyka ambulatoryjna. Przegląd Urologiczny 2012;13;1(71) dostępne na <a href="http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2204">http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2204</a> (dostęp 2014.03.12)

#### Strony internetowe

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103000s5251lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103000s5251lbl.pdf) (dostęp 12.03.2014 r.)

[http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp 12.03.2014 r.)

<http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10Tom1.pdf> (dostęp 14.03.2014 r.)

[http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp 12.03.2014 r.)

<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2013-2> (dostęp 12.03.2014 r.)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp 12.03.2014 r.)

#### Rekomendacje kliniczne

<b>Cetinel 2013</b>	Cetinel B, Tarcan T, Demirkesen O: Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Turkish Consensus Report, Neurourology and Urodynamics 32:1047–1057 (2013)
<b>EAU 2013</b>	Pannek J, Blok B, Castro-Diaz D. et al.: Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction, European Association of Urology 2013
<b>NCGC 2012</b>	National Clinical Guideline Centre: Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease, Clinical Guideline 148, 2012
<b>NICE 2012</b>	National Clinical Guideline Centre. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological diseases. Clinical Guideline 148. Methods, evidence and recommendations. August 2012.
<b>PTU 2010</b>	Radziszewski P [red.]: Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu, Polskie Towarzystwo urologiczne 2010, Warszawa

#### Opracowania wtórne

<b>Soljanik 2013</b>	Soljanik I: Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Review, Drugs (2013) 73:1055–1066
----------------------	---

#### Analiza kliniczna



## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- Zal. 2. [REDACTED]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- Zal. 3. [REDACTED]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- Zal. 4. [REDACTED]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, 2013,
- Zal. 5. [REDACTED]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa, 2013.
- Zal. 6. [REDACTED]: Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-16089-21/MS/14, Nr sprawy: R13082791, HealthQuest, Warszawa, 2014