



IGNORANTIA NOCET

Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron)  
w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu  
pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych,  
uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 15.10.2018 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 15.10.2018 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.14.2018.KB\_EL.4

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego</li> <li>⊗ Opis leczenia</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych</li> <li>⊗ Opis rodzajów i jakości dowodów</li> <li>⊗ Opis kierunków analiz</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego</li> <li>⊗ Opis leczenia</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych</li> <li>⊗ Opis interwencji</li> <li>⊗ Wybór populacji docelowej</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji</li> <li>⊗ Opis komparatorów</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Wybór populacji docelowej.....	12
3.2. Definicja .....	13
3.3. Etiologia i patogeneza .....	13
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	18
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	19
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	23
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce ....	23
3.7.2. Zakres opieki nad chorym nieleczonym farmakologicznie w II linii, po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi.....	45
<b>4. Interwencja – mirabegron .....</b>	<b>46</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mirabegronu .....	49
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	49
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....	52
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>57</b>

---

---

<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>59</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Kierunki analiz .....</b>	<b>62</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	62
8.2. Analiza ekonomiczna .....	65
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	66
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>67</b>
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	67
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>68</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>69</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACP	ang. <i>American college of physicians</i> – Amerykańskie Kolegium Lekarskie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urology Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> -- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BT	ang. <i>bladder training</i> – trening pęcherza
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych
cAMP	cykliczny adenozyńomonofoforan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub> – maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CUA	ang. <i>Canadian Urological Association</i> - Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne
CYP3A (CYP450)	cytochrom P450 3A
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ER	ang. <i>extended release</i> - przedłużone uwalnianie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRA	ang. <i>Global Response Assesment</i> – ogólna ocena odpowiedzi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICS	ang. <i>International Continence Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IR	ang. <i>immediate release</i> – natychmiastowe uwalnianie
MIR	mirabegron
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NNM	nagłące nietrzymanie moczu
OAB	ang. <i>overactive bladder</i> – zespół pęcherza nadreaktywnego

Skrót	Rozwinięcie
OAB-q	ang. <i>overactive bladder questionnaire</i> - kwestionariusz oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego
OD	ang. <i>overactive detrusor</i> – nadreaktywność wypieracza
PFMT	ang. <i>pelvic floor muscle training</i> – ćwiczenia mięśni dna miednicy
PGI-I	ang. <i>Patient Global Impression of Improvement</i> – skala dotycząca oceny odpowiedzi na leczenie przez chorego
p-gp	glikoproteina P
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPIUS	ang. <i>Patent Perception of Intensity of Urgency Scale</i> – skala intensywności parcia naglącego
PTNS	ang. <i>posterior tibial nerve stimulation</i> – stymulacja nerwu piszczelowego
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PVR	ang. <i>post-void residual</i> – objętość zalegającego moczu po mikcji
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SNM	ang. <i>sacral nerve neuromodulation</i> – neuromodulacja nerwów krzyżowych
SNS	ang. <i>sacral nerve stimulation</i> – neuromodulacja krzyżowego odcinka rdzenia kręgowego
SOGC	ang. <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
SOL	solifenacyna
SUFU	ang. <i>Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction</i> – Towarzystwo Urodynamiki, Medycyny Narządów Miednicy u kobiet oraz Rekonstrukcji Rroginekologicznej
TOL	tolterodyna
TS-VAS	ang. <i>Treatment Satisfaction-Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa dotycząca oceny satysfakcji chorego z leczenia
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – badanie ultrasonograficzne

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron) stosowanego w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

### Aktualne postępowanie medyczne

Terapię OAB rozpoczyna się od wdrożenia terapii nefarmakologicznej (I linia leczenia) polegającej na modyfikacji stylu życia i zastosowaniu terapii behawioralnych, takich jak trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy, ustalenie harmonogramu mikcji czy

---

---

gospodarkę płynami. W przypadku braku skuteczności terapii nefarmakologicznej należy wdrożyć II linię leczenia w postaci farmakoterapii. Lekami I rzutu terapii farmakologicznej są leki antymuskarynowe (m.in. solifenacyna i tolterodyna). W sytuacji braku ich skuteczności, bądź braku tolerancji zalecane jest zastosowanie II rzutu farmakoterapii, którą stanowi mirabegron. Niepowodzenie tych terapii lekami antymuskarynowymi oraz mirabegronem pozwala na rozważenie u części chorych terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej a następnie neuromodulacji i innych zabiegów operacyjnych.

### Populacja

Populację dla mirabegronu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Betmiga<sup>®</sup>*, stanowią dorośli chorujący na zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder*, OAB), u których występują objawy naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego parciaми nagłącymi.

Na podstawie danych zawartych w wytycznych klinicznych określono populację docelową, którą zawężono względem wskazania rejestracyjnego do dorosłych chorych z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi, przy czym co najmniej jeden z nich powinien być lekiem o długim czasie półtrwania.

### Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie mirabegron stosowany w terapii II linii leczenia farmakologicznego dorosłych chorych z objawami OAB. Zalecane dawkowanie mirabegronu to 50 mg raz na dobę. Lek podawany jest w postaci tabletek doustnych.

### Komparatory

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest placebo (brak leczenia). Nie istnieje aktywny komparator dla mirabegronu w analizowanej populacji docelowej.

Wybór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

---





---

## **Efekty zdrowotne**

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do jakości życia związanej z chorobą, odpowiedzi na leczenie, oceny nasilenia/przebiegu choroby oraz profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na jakość życia chorych) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

## **Rodzaj i jakość dowodów**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## **DALSZE KIERUNKI ANALIZ**

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa mirabegronu względem wybranego komparatora tj. placebo (braku leczenia).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wykazała, że istnieją badania randomizowane, na podstawie których możliwe będzie przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranego komparatora. Należy przy tym podkreślić, że uczestnikami zidentyfikowanych badań są najczęściej zarówno chorzy leczeni, jak i nieleczeni uprzednio lekami antymuskarynowymi. W związku z tym zidentyfikowane badania zostaną poddane szczegółowej analizie mającej na celu wyodrębnienie wyników skuteczności w populacji docelowej, tj. u chorych poddanych uprzednio terapii lekami antymuskarynowymi.

---

---

Analiza bezpieczeństwa zostanie natomiast przeprowadzona dla populacji bez względu na stosowane uprzednio leczenie.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Betmiga<sup>®</sup> w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron) stosowanego w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder*) u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

---

Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla mirabegronu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Betmiga®* [7], stanowią dorośli chorujący na zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder, OAB*), u których występują objawy naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego parciaми nagłymi [7].

Mirabegron w ramach niniejszego opracowania analizowano w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi, przy czym co najmniej jeden z nich powinien być lekiem o długim czasie półtrwania<sup>1</sup>.

Wstępne oszacowanie potencjalnej liczebności populacji przedstawiono w rozdziale 3.6., natomiast szczegółowy opis zostanie zaprezentowany w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA<sup>2</sup>, ang. *budget impact analysis*).

---

<sup>1</sup> w niniejszej analizie zawężono populację docelową względem uwzględnionej we wskazaniu rejestracyjnym (wskazanie rejestracyjne obejmuje chorych niezależnie od linii leczenia)

<sup>2</sup> BIA (ang. *budget impact analysis*) -- analiza wpływu na system ochrony zdrowia

---

## 3.2. Definicja

**Zespół pęcherza nadreaktywnego** to schorzenie czynnościowe pęcherza moczowego. Do objawów pęcherza nadreaktywnego należą: parcia naglące, częste oddawanie moczu w dzień i/lub w nocy, nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym.

Objawy te mogą występować w połączeniu ze sobą lub osobno, a warunkiem koniecznym i wystarczającym aby rozpoznać pęcherz nadreaktywny jest obecność parć nagłych. Ze względu na przyczynę OAB można podzielić na wtórny do przyczyny neurologicznej (np. stwardnienie rozsiane, uszkodzenie rdzenia kręgowego) lub idiopatyczny, o nieznannej przyczynie) [21, 34, 50].

Z kolei ze względu na obecność lub brak objawu nietrzymania moczu wyróżnia się:

- ⊕ „OAB mokry”, jeśli towarzyszy mu nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym;
- ⊕ „OAB suchy”, gdy brak jest nietrzymania moczu spowodowanego parciem nagłym [21, 50].

Aby rozpoznać pęcherz nadreaktywny należy również wykluczyć miejscowe przyczyny, które mogłyby spowodować objawy podobne do pęcherza nadreaktywnego. Należą do nich m.in. zakażenia dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, nowotwór pęcherza [34, 41].

## 3.3. Etiologia i patogeneza

Dokładne przyczyny i mechanizm powstania nadreaktywności pęcherza wciąż pozostają nieznanne. Przyпуска się, że etiologia OAB jest złożona i jest wynikiem szeregu różnych, niepowiązanych ze sobą procesów zachodzących w organizmie chorego [41, 49].

W ramach patofizjologii OAB najczęściej wymienia się dwa mechanizmy. Pierwszym są zaburzenia neurologiczne (tzw. teoria neurogenna) w obrębie centralnego i obwodowego układu nerwowego. Należą do nich na przykład zaburzenia w eferentnych (odśrodkowych) drogach nerwowych układu autonomicznego, jak i somatycznego, które są zaangażowane w proces napełniania i opróżniania pęcherza moczowego. Innym przykładem jest upośledzenie hamującego wpływu centralnego układu nerwowego przy jednoczesnym zwiększeniu autonomii mięśni dolnych dróg moczowych, czego przejawem jest przewaga napięcia nad zwiotczeniem włókien mięśniowych, co skutkuje pojawieniem się uczucia parcia naglącego [31, 34, 41, 49].

---

Drugim mechanizmem powstawania OAB są zaburzenia w czynności skurczowej mięśnia wypieracza i jego nadwrażliwość na bodźce (tzw. teoria miogenna). W tym przypadku w obrębie mięśniówki wypieracza może dochodzić do skurczów, powodujących z kolei uczucie parcia naglącego, a nawet nietrzymanie moczu z parcia nawet przy niewielkim wypełnieniu pęcherza. U osób z nadreaktywnością pęcherza brak jest świadomej kontroli nad parciem nagłym, które jest niemożliwe do powstrzymania czy też zahamowania [31, 34, 41, 49].

Uważa się, że w większości przypadków za powstanie zespołu pęcherza nadreaktywnego odpowiadają zarówno składowa miogenna, jak i neurogenna [34].

Na poziomie pęcherza moczowego, za regulację skurczu i rozkurczu pęcherza odpowiada szereg neuroprzekaźników. Dominującą rolę w procesie kontroli czynności skurczowej pęcherza moczowego odgrywa acetylocholina, która za pośrednictwem receptorów muskarynowych powoduje szereg zmian wewnątrz komórek mięśni gładkich. Zaburzenia czynności receptorów muskarynowych prowadzą do nadmiernej pobudliwości skurczowej mięśni. Kluczowymi dla czynności pęcherza moczowego rodzajami receptorów muskarynowych są podtypy M2 i M3. W przypadku nadreaktywności wypieracza stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora M2, podczas gdy w zdrowym organizmie przeważa aktywność podtypu M3 [49].

Ponadto, w literaturze przedmiotu wśród przyczyn OAB wymienia się zmiany w dolnych drogach moczowych. Dodatkowo wśród czynników sprzyjających OAB wymienia się: siedzący tryb życia, otyłość (wskazuje się, że ryzyko wystąpienia zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet chorujących na otyłość jest 2-krotnie wyższe w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała, przy czym zależności tej nie wykazano u mężczyzn, alkohol, kofeina, palenie tytoniu oraz czynniki psychogenne (wskazuje się na 3-krotnie częstsze występowanie OAB wśród osób chorujących na depresję) [34, 41, 49].

Również układ beta adrenergiczny, odpowiedzialny za kontrolę rozkurczu pęcherza odgrywa rolę w powstawaniu nadreaktywności. W pęcherzu moczowym są obecne receptory beta3-adrenergiczne, które modulują kontrolę napełniania wypieracza za pośrednictwem włókien współczulnych. Aktywacja włókien współczulnych, poprzez pobudzenie wspomnianych receptorów (u człowieka głównie typu beta3-adrenergicznego) powoduje rozkurcz wypieracza, co pozwala na gromadzenie moczu w pęcherzu. Sugeruje się że OAB może być spowodowany mutacją genu kodującego receptor beta-3 adrenergiczny [6, 29].

### 3.4. Rozpoznawanie

Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Kontynencji (ang. *International Continence Society*) rozpoznanie zespołu pęcherza nadreaktywnego oparte jest na stwierdzeniu objawów klinicznych, tj. parć nagłych, częstomoczu, nagłego nietrzymania moczu (NNM) przy jednoczesnym wykluczeniu innych przyczyn anatomicznych czy metabolicznych np. zakażenia dróg moczowych, przy czym, jak wspomniano wyżej, jednym z objawów **musi** być parcie nagłe [23, 49].

Rozpoznanie OAB powinno prowadzić się według poniższego schematu uwzględniając:

- ⊗ przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego, który pozwala na ocenę rodzaju i nasilenia dolegliwości oraz wykluczenie obecności innych objawów ze strony układu moczowego (np. krwimocz, trudności w oddawaniu moczu). Dodatkowo lekarz powinien zapytać o nawyki żywieniowe, w tym przyjmowanie płynów;
- ⊗ analizę dzienniczków mikcji prowadzonych przez chorego przez co najmniej 48-72 godziny. Są one podstawowym narzędziem diagnostycznym służącym do rozpoznawania zespołu pęcherza nadreaktywnego. Dostarczają one informacji dotyczących przede wszystkim liczby, objętości i częstotliwości mikcji, a także liczby i natężenia parć nagłych, liczby i rodzaju epizodów nietrzymania moczu oraz ilości przyjmowanych płynów;
- ⊗ przeprowadzenie badania fizykalnego, którego celem jest wyeliminowanie innych przyczyn objawów OAB. Na badanie to składa się: badanie jamy brzusznej oraz *per rectum*, badanie neurologiczne, a także badanie przez pochwę u kobiet [23, 34].

Do **badania podstawowych** rekomendowanych do wykonania zalicza się:

- ⊗ badanie ogólne moczu – testy paskowe lub badania laboratoryjne;
- ⊗ posiew moczu w celu wykluczenia infekcji dolnych dróg moczowych;
- ⊗ badania obrazowe takie jak: badanie ultrasonograficzne z oceną zalegania moczu po mikcji [36].

Badania te mają na celu ocenę np. zalegania moczu po mikcji, obecności patologii pęcherza lub czynności dolnych dróg moczowych, co podobnie jak w przypadku badania fizykalnego, pozwala na wykluczenie potencjalnych patologii odpowiedzialnych za wystąpienie objawów OAB [34].



Wśród **badania dodatkowych**, które wykonuje się u niektórych chorych w ramach rozpoznania OAB wymienia się:

- ⊗ cystouretrografię, np. cystouretrografię mikcyjną – badanie radiologiczne układu moczowego pozwalające na wykrycie wad jego budowy;
- ⊗ cystouretroskopię – badanie przy użyciu wziernika obrazujące cewkę oraz pęcherz moczowy pozwalające na dokładne wykluczenie patologii, które mogą powodować podrażnienia (nowotwory, kamica, ciało obce, zwężenie cewki);
- ⊗ badania urodynamiczne – zalecane jako ostatnie z kolejnych procedur diagnostycznych. Etapy badań urodynamicznych:
  - ⊗ przepływ cewkowy (urowflowmetria) z oceną zalegania moczu po mikcji (badanie polega ocenie fazy gromadzenia moczu poprzez oddanie go przez osobę badaną do specjalnego urządzenia nazywanego urowflowmetrem, nieinwazyjne i całkowicie bezbolesne);
  - ⊗ cystometria (pomiar ciśnienia wewnątrz pęcherza moczowego w fazie gromadzenia moczu. Poprzedzone jest wprowadzeniem do cewki moczowej specjalnego cienkiego cewnika, za pomocą którego pęcherz wypełniany jest powoli solą fizjologiczną poprzez specjalną pompę o ustalonym przepływie. Drugi cewnik założony do odbytnicy lub pochwy odczytuje ciśnienie w jamie brzusznej. Osoba badana proszona jest o informowanie, kiedy odczuwa po raz pierwszy parcie na pęcherz, następnie informuje o stopniowo narastającym uczuciu parcia. W czasie całego badania prowadzi się rejestrację ciśnień, czasem wraz z zapisem elektromiograficznym);
  - ⊗ profilometria (polega na powolnym wysuwaniu się specjalnego cewnika, odczytującego ciśnienie w cewce moczowej i pozwala na jednoczesny pomiar ciśnienia cewkowego oraz ciśnienia śródpęcherzowego) [34].

Inwazyjne badanie urodynamiczne (cystomanometria) nie jest wymagane do rozpoznania OAB. Charakteryzuje się dużym odsetkiem wyników zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych [46].

Podkreślić należy, że stanowisko zarówno polskich, jak i zagranicznych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się opracowywaniem standardów postępowania w OAB dotyczące stosowania wyżej wymienionych badań dodatkowych jest spójne i nie zaleca ich stosowania w postępowaniu podstawowym, zwłaszcza w przypadku decyzji o leczeniu konserwatywnym, tj. terapii behawioralnej, fizykoterapii i leczeniu farmakologicznym.

Badanie urodynamiczne można rozważyć jedynie w przypadku skomplikowanych i powikłanych przypadków, w których leczenie farmakologiczne nie przyniosło efektów i planowane jest leczenie interwencyjne lub chirurgiczne, aczkolwiek dowody na to, że wyniki tego badania mogą umożliwić prognozę skuteczności leczenia są ograniczone [3, 26, 50].

Warto także zaznaczyć, że 9 lutego 2012 r., polscy Eksperci Kliniczni<sup>3</sup> skierowali do Ministra Zdrowia list otwarty, w którym postulowali o rezygnację z wymogu wykonania badania urodynamicznego w celu otrzymania przez chorego finansowania solifenacyny lub tolterodyny. Leki te znajdują się na *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [30], w grupie limitowej 75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna. Autorzy listu argumentowali, że wymóg ten jest sprzeczny z obowiązującą wiedzą medyczną, która wskazuje, że wywiad i podstawowe badanie przedmiotowe są wystarczające do rozpoczęcia postępowania podstawowego. Ponadto podkreślono, że badanie urodynamiczne jest procedurą o charakterze inwazyjnym, charakteryzującą się dużym odsetkiem wyników zarówno fałszywie dodatnich jak i fałszywie ujemnych oraz mało dostępną, ze względu na niewielką dostępność placówek wykonujących tego typu badanie [4]. Od 1 lipca 2016 roku badanie to nie jest już warunkiem koniecznym otrzymania terapii solifenacyną, nadal jednak wymagane jest przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem tolterodyny [30].

Przy ocenie stopnia parcia naglącego odczuwanego przez chorych podczas każdej mikcji stosuje się skalę intensywności parcia naglącego (ang. *Patent Perception of Intensity of Urgency Scale*, PPIUS).

PPIUS jest skalą 5-stopniową, która mierzy zarówno objawy parcia na mocz, jak i naglącego nietrzymania moczu. Jest ona stosowana w ramach dzienników mikcji oraz wykorzystywana w badaniach klinicznych dotyczących OAB. Skala PPIUS zawiera stopnie

---

<sup>3</sup> Prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski, Prof. dr hab. med. Andrzej Borkowski, Prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski, Prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger; Sygnatariusze: Prof. dr hab. med. Krzysztof Czajkowski, Prof. dr hab. med. Romuald Dębski, Prof. dr hab. med. Ewa Nowak-Markwitz, Prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski, Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko, Prof. dr hab. med. Andrzej Witek

---

od zera do 4, gdzie zero oznacza brak parcia naglącego, a 4 oznacza naglące nietrzymanie moczu [28].

---

### 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Do objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego zalicza się:

- ⊗ parcie naglące (ang. *urinary urgency*) - nagła, niepohamowana potrzeba oddania moczu;
- ⊗ częstomocz dzienny i nocny<sup>4</sup> (ang. *frequency*) - dzienny rozumiany jest jako więcej niż 8 mikcji w ciągu doby lub stan, gdy odstęp pomiędzy kolejnymi mikcjami jest krótszy niż 2 godziny, natomiast częstomocz nocny jako stan, gdy liczba mikcji w nocy jest większa od 1., przy czym po oddaniu moczu chory musi powrócić do pełnego snu (jeśli po następnych mikcjach chory nie wraca do pełnego snu może to wskazywać na problem zaburzenia snu, a nie OAB);
- ⊗ nietrzymanie moczu z parcia<sup>5</sup> (ang. *urge urinary incontinence*) - mimowolny, niemożliwy do powstrzymania wyciek moczu spowodowany parciem nagłym [21, 23, 49].

Wyżej wymienione objawy mogą występować łącznie lub w różnych zestawieniach, jednak kluczowym objawem, który musi być obecny jest parcie naglące [31, 49].

Oddawanie moczu jest kontrolowane przez ośrodkowy oraz obwodowy układ nerwowy, stąd liczne czynniki neurogeniczne oraz miogeniczne mogą wpływać na przebieg OAB. Nie bez znaczenia są również różnice anatomiczne i fizjologiczne pomiędzy kobietami a mężczyznami. Znaczne różnice w budowie dolnych dróg moczowych mogą wpływać na różną podatność na chorobę, np. u kobiet zewnętrzny mięsień zwieracz cewki moczowej jest słabiej rozwinięty. Dodatkowo u obu płci ekspresja i funkcje receptorów neuroprzekazników w pęcherzu oraz cewce moczowej, a także sposób oddawania moczu różnią się znacząco. Istotnymi czynnikami, które mogą mieć wpływ na przebieg choroby są ciąża, poród czy fluktuacje hormonalne. Dane wskazują również na możliwy wpływ na OAB takich czynników jak: wiek, ilość snu, masa ciała, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, wykonywany zawód, nadciśnienie, przebyte udar mózgu a nawet uzyskiwane dochody [22].

<sup>4</sup> częstomocz nocny jest zamiennie nazywany nokturią

<sup>5</sup> w polskiej terminologii dla nietrzymania moczu spowodowanego pęcherzem nadreaktywnym stosuje się określenie „naglące nietrzymanie moczu (NNM)”

Jeśli nie występują czynniki towarzyszące, OAB nie jest chorobą postępującą. Naturalny przebieg OAB jest dynamiczny i zmienny w czasie. Stan choroby może ulegać wahaniom, jednak nie obserwuje się pogorszenia w dłuższym okresie obserwacji. Remisja występuje u około 20-35% chorych [20].

Nietrzymanie moczu związane jest z obniżeniem jakości życia chorych, przy czym większy wpływ ma nagłące niż wysiłkowe nietrzymanie moczu. Osoby dotknięte chorobą ograniczone są pod względem aktywności fizycznej, zawodowej, relacji społecznych. Chorzy odczuwają duże poczucie wstydu oraz przeżywają wysoki psychologiczny stres, obawy, lęki czy depresję. Wykazano, że ok. 76% chorych doświadcza obniżenia nastroju lub uczucia ciągłego stresu. Badania wykazały, że OAB wpływa bardziej na mężczyzn niż na kobiety. Około 27% chorych mężczyzn unika chodzenia do pracy, a ok. 38% odczuwa obawę przed spotkaniami towarzyskimi. Znacznie niższy wpływ obserwuje się w przypadku kobiet – ok. 4% z nich unika pracy, natomiast spotkań towarzyskich – 21% [35].

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

#### Epidemiologia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

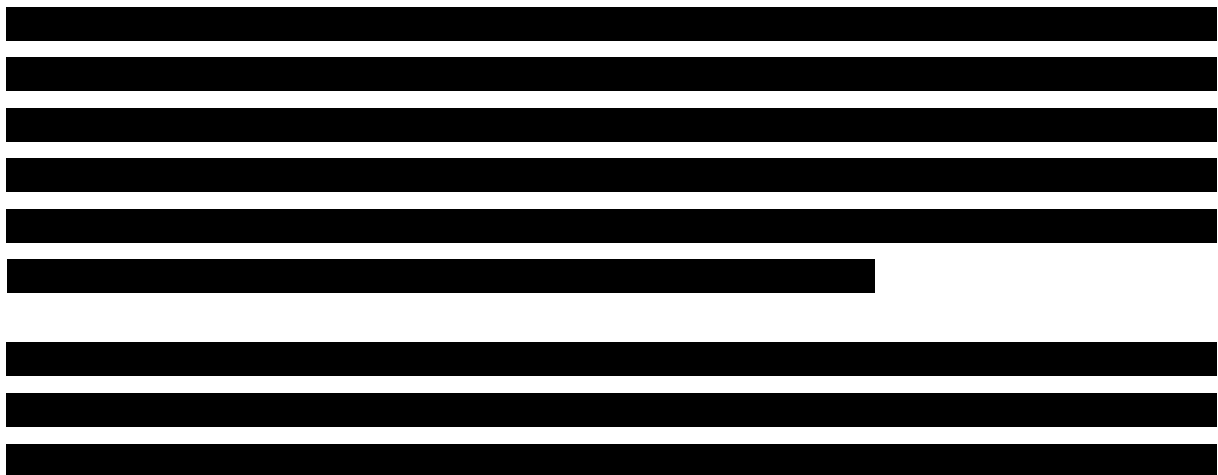
Wiele badań epidemiologicznych wykazało, że OAB cechuje wysokie rozpowszechnienie na całym świecie, będąc przyczyną obniżonej jakości życia zarówno kobiet, jak i mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych [31].

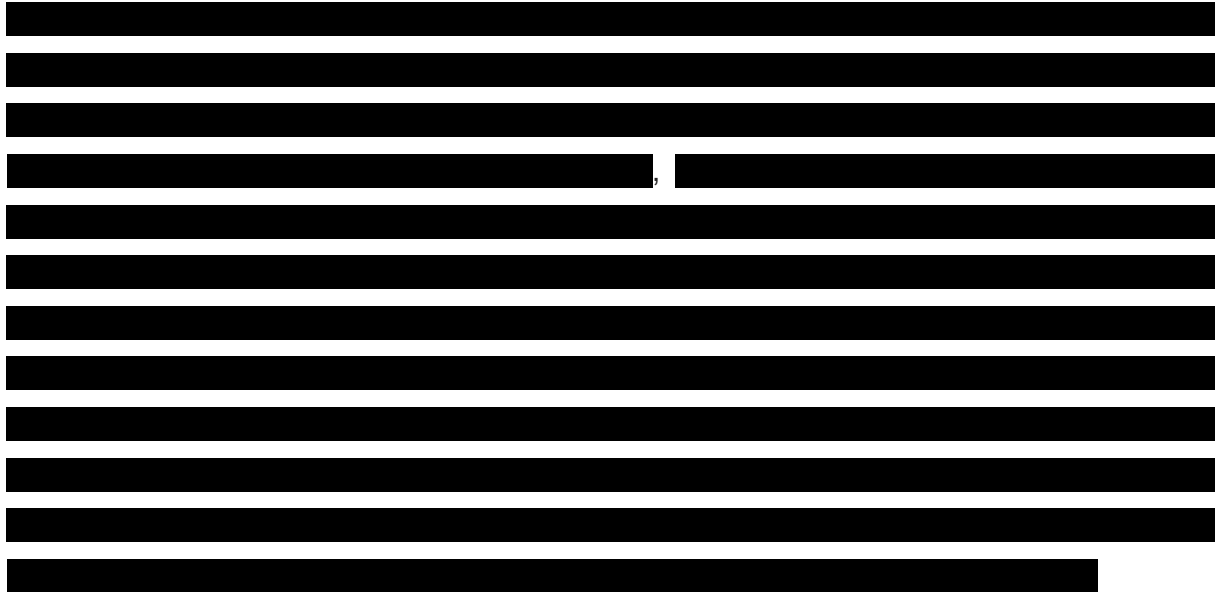
Dane z badania *EPIC* uzyskane na podstawie ankiety obejmującej osoby dorosłe (co najmniej 18 lat) z Kanady i 4 europejskich państw (Niemcy, Włochy, Szwecja, Wielka Brytania) wskazują, że w populacji ogólnej 12,8% kobiet oraz 10,8% mężczyzn zgłasza obecność objawów OAB. Ponadto ustalono, że rozpowszechnienie OAB rośnie wraz z wiekiem i u kobiet i mężczyzn powyżej 40 r.ż. wynosi odpowiednio 14,6% i 13,1%. Wśród osób chorujących na zespół pęcherza nadreaktywnego u 44,5% kobiet i 28,0% mężczyzn występuje objaw nietrzymania moczu [31, 41].

Na podstawie badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Europie (badanie *Milsoma*), które obejmowało 6 państw (Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię) występowanie objawów pęcherza nadreaktywnego oceniono średnio na 16,6% u osób w wieku co najmniej 40 lat (kobiety 17,4%, mężczyźni 15,6%), przy czym objawy te miały najczęściej charakter przewlekły - obecność dolegliwości związanych z OAB od ponad roku zgłosiło 79% chorych (w tym 49% od ponad 3 lat). Podobnie jak w badaniu *EPIC*, również tutaj odnotowano, iż częstość występowania objawów rośnie wraz z wiekiem u obu płci - od 3,4% u kobiet i 8,7% u mężczyzn w wieku 40-44 lata do odpowiednio 41,9% i 31,3% w wieku co najmniej 75 lat [34, 41].

Zbliżone dane uzyskano na podstawie badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych (w ramach programu *NOBLE*), w którym częstość występowania pęcherza nadreaktywnego oceniono na 16,9% wśród kobiet oraz 16,0% wśród mężczyzn. Ponadto ustalono, że częstość występowania objawu nietrzymania moczu z parcia wzrasta po 44. roku życia u kobiet (z 2 do 19%) oraz po 64. roku życia u mężczyzn (z 0,3 do 8,9%) [34].

W Polsce nie prowadzono badań na ten temat. Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych [38]. Dane szacunkowe przedstawione w stanowisku w sprawie finansowania solifenacyny w leczeniu OAB wskazują na duże rozpowszechnienie objawów charakterystycznych dla zespołu pęcherza nadreaktywnego w Polsce, które mogą dotyczyć nawet 2-3 milionów Polaków. Z kolei zapadalność szacuje się na 10-15 000 osób na rok [32, 46].





### **Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

Zespół pęcherza nadreaktywnego (typu idiopatycznego) nie jest uznawany za schorzenie postępujące (bez uwzględnienia chorób współistniejących). Historia naturalna OAB jest zmienna w czasie - u około 50% chorych objawy ulegają wahaniom, jednak stan chorych nie ulega pogorszeniu. OAB nie jest również uznawany za stan zagrażający życiu. Ponadto, wskazuje się, że czasowa remisja następuje u około 20-35% chorych [4, 20].

Dolegliwości związane z OAB prowadzą do znaczącego obniżenia jakości życia chorych. Wyniki z kwestionariuszy oceny jakości życia wskazują, że obniżenie to jest większe niż u chorych z cukrzycą czy astmą. Ponad połowa chorych zgłasza zaniepokojenie objawami, stąd chorzy z OAB są bardziej podatni niż ich rówieśnicy z grupy kontrolnej na depresję (11,4% vs 3,6%), problemy na tle seksualnym, trudności związane z pracą zawodową (24,7% vs 12,2%) lub bezrobocie (42,0% vs 33,6%). W literaturze przedmiotu wskazuje się, że OAB wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń snu, infekcji skóry, upadków i złamań [31, 41, 49].

Objawy związane z OAB prowadzą także do zmiany stylu życia – chorzy ograniczają ilość przyjmowanych płynów, pozostają w bliskiej odległości od miejsca zamieszkania lub w pobliżu toalet. Dlatego brak kontroli nad pęcherzem i towarzyszące nagłe nietrzymanie moczu mogą znacząco oddziaływać na możliwość wykonywania czynności dnia codziennego czy angażowania się w działania społeczne i zawodowe. Szczególnie negatywny wpływ mogą mieć objawy nietrzymania moczu, które zyskały miano „choroby przeżywanej w skrytości” (ang. *closet disorder*) [4, 49].

---

Badania wykazują, że nietrzymanie moczu wpływa istotnie na poniższe trzy sfery życia:

- ⊕ **sfera rodzinna** – zmiana stylu życia rodziny, obciążanie wydatkami związanymi z chorobą, utrzymaniem higieny (zakup środków absorbujących), a także zmiana aktywności seksualnej (zazwyczaj obniżenie);
- ⊕ **sfera zawodowa** – nietrzymanie moczu związane jest z ograniczeniem życia zawodowego, układaniem planu zakładającym częste wyjścia do toalety, a u niektórych chorych nawet z rezygnacją z pracy;
- ⊕ **sfera społeczna** – chorzy unikają spotkań towarzyskich, alienacja [35].

Powyższe dane wskazują, że objawy związane z zespołem pęcherza nadreaktywnego mają kluczowy wpływ na jakość życia chorych.

W Polsce nie są gromadzone dane, które pozwoliłyby oszacować koszty związane z zachorowalnością na zespół pęcherza nadreaktywnego. W badaniach przeprowadzonych w 2000 roku w Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii wykazano, że wśród chorych po 40. roku życia zachorowalność na OAB wyniosła 20,2 mln osób, a to związane było z kosztami szacowanymi na 4,2 mld euro. Na podstawie uzyskanych danych przeprowadzono prognozę, wg której w 2020 roku średni bezpośredni koszt związany z OAB na jednego chorego rocznie wyniesie od 269 EUR do 706 EUR [35].

Koszty związane z OAB obejmują wydatki bezpośrednio związane z leczeniem choroby i powikłań oraz pośrednie, wynikające z wyłączenia chorego ze społeczeństwa i ograniczenia jego aktywności zawodowej. W roku 2000 w USA 14% wydatków poniesionych na leczenie OAB przypadło na utrzymanie chorych w domach opieki, 9% na leczenie, 6% stanowiły powikłania, a jedynie 1% przypadło na badania diagnostyczne. Pozostała kwota obejmowała wydatki na codzienną opiekę i utratę produktywności chorego. Wśród powikłań OAB wymienia się leczenie zwiększonej ilości infekcji dróg moczowych oraz dwukrotnego wzrostu liczby urazów kości. Urazy te są związane z upadkami i stanowią 23% wydatków na leczenie wszystkich powikłań OAB. Należy zwrócić również uwagę na koszty ponoszone przez samych chorych ze stwierdzonym OAB na zakup podkładek higienicznych, środków do pielęgnacji i leczenia skóry oraz wydatki na zwiększoną liczbę wizyt lekarskich i hospitalizacji [49].

---



---

## 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Zarówno w polskich, jak i międzynarodowych wytycznych jako pierwszą linię terapii OAB wskazano modyfikację stylu życia i terapie behawioralne, takie jak: trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy, ustalenie harmonogramu mikcji czy gospodarkę płynami.

Drugą linię postępowania terapeutycznego stanowi farmakoterapia, ze szczególnym uwzględnieniem leków antymuskarynowych oraz mirabegronu. Z kolei po niepowodzeniu tych strategii stosuje się toksynę botulinową, a następnie neuromodulację i inne zabiegi operacyjne.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółową charakterystykę wytycznych klinicznych dotyczących zaleceń terapeutycznych dla chorych z OAB.

### 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego oraz związanego z tym naglącego nietrzymania moczu. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez 7 zagranicznych organizacji oraz 3 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu OAB. Ze względu na fakt, iż odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia, zdecydowano o ograniczeniu zagranicznych wytycznych do najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów (tj. wydanych od 2014 r.). Wyjątek stanowiły wytyczne SOGC, dla których przedstawiono zarówno dokument z 2017, jak i 2012 roku, gdyż nowszy dokument zawierał aktualizację tylko części zaleceń pochodzących z 2012 r. W przypadku wytycznych polskich, nie zastosowano takiego ograniczenia.

---

## Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>6</sup>	Rok wydania	Cel
CUA	2017 [14]	Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych
EAU	2018 [17]	Leczenie nietrzymania moczu
NHS	2017 [24]	Leczenie zespołu pęcherze nadreaktywnego
NICE	2017 [27]	Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet
SOGC	2017 [44]	Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego <sup>7</sup>
	2012 [43]	Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego
AUA/SUFU	2014 [3]	Diagnoza i leczenie nieneurogennego zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych
ACP	2014 [1]	Niechirurgiczne leczenie nietrzymania moczu u kobiet

## Wytyczne polskie

Organizacja <sup>8</sup>	Rok wydania	Cel
PTU	2010 [33]	Leczenie chorych z nietrzymaniem moczu (z uwzględnieniem OAB)
Zespół Ekspertów	2014 [51]	Leczenie pęcherza nadreaktywnego
	2010 [50]	Rozpoznanie i leczenie u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym

<sup>6</sup> CUA (ang. *Canadian Urological Association*) – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne; EAU (ang. *European Association of Urology*) – Europejskie Towarzystwo Urologiczne; NHS (ang. *National Health Service*) – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia; NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii SOGC (ang. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) – Kanadyjskie Towarzystwo Ginekologów i Położników; AUA (ang. *American Urology Association*) – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne; SUFU (ang. *Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction*) – Towarzystwo Urodynamiki, Medycyny Narządów Miednicy u kobiet oraz Rekonstrukcji Rroginekologicznej; ACP (ang. *American college of physicians*) – Amerykańskie Kolegium Lekarskie.

<sup>7</sup> dokument z 2017 zawiera uaktualnione rekomendacje dla mirabegronu oraz fesoterodyny. Rekomendacje dla pozostałych terapii zawarte są w dokumencie z 2012 roku.

<sup>8</sup>PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne

Zespół nadreaktywnego pęcherza jest chorobą silnie wpływającą na jakość życia chorego, jednak niezagrażającą jego życiu. Leczenie można podzielić na:

- ⊗ terapie niefarmakologiczne;
- ⊗ terapie farmakologiczne;
- ⊗ leczenie interwencyjne i chirurgiczne.

W niniejszym opracowaniu omówione zostaną zalecenia dotyczące leczenia chorych z pęcherzem nadreaktywnym oraz z nagłym, ewentualnie mieszanym nietrzymaniem moczu, będących objawem zespołu pęcherza nadreaktywnego. W przypadku braku informacji omówione zostanie leczenie ogólnie nietrzymania moczu, natomiast pominięto zalecenia dotyczące wysiłkowego nietrzymania moczu. OAB jest schorzeniem, które dotyka w większym stopniu kobiety niż mężczyzn, dlatego część odnalezionych wytycznych ogranicza się do postępowania w przypadku kobiet.

W pierwszej linii leczenia w odnalezionych wytycznych zaleca się wprowadzenie terapii niefarmakologicznej (CUA 2017, EAU 2018, NICE 2017, AUA/SUFU 2014). W dokumencie wydanym przez Zespół Ekspertów w 2014 roku podkreślono, że leczenie niefarmakologiczne powinno stanowić uzupełnienie terapii farmakologicznej. U chorych z OAB lub nagłym nietrzymaniem moczu zaleca się wprowadzenie treningu pęcherza BT<sup>9</sup> (ang. *bladder training*). Taka terapia powinna trwać przynajmniej 6 tygodni. Chorego należy poinformować o czasie potrzebnym na odpowiedź oraz o istotności konsekwencji wobec wprowadzonej terapii. Niektóre odnalezione wytyczne zalecają wprowadzenie odpowiednich ćwiczeń mięśni dna macicy PFMT<sup>10</sup> (ang. *pelvic floor muscle training*) (Zespół Ekspertów 2014, CUA 2017, AUA/SUFU 2014). W przypadku osób otyłych należy zredukować masę ciała i wprowadzić ćwiczenia fizyczne. Zalecane jest również ograniczenie spożywania płynów oraz kofeiny (PTU 2010, CUA 2017, NICE 2017, EAU 2018, AUA/SUFU 2014, ACP 2014).

Leczenie niefarmakologiczne nie zawsze przynosi satysfakcjonujące efekty. Spowodowane jest to między innymi brakiem konsekwencji w stosowaniu się do zaleceń przez chorego. Większość odnalezionych wytycznych zaleca wprowadzenie w pierwszej kolejności leków antymuskarynowych, tj. blokujących receptory muskarynowe (Zespół Ekspertów 2014,

---

<sup>9</sup> BT (ang. *bladder training*) – trening pęcherza

<sup>10</sup> PFMT (ang. *pelvic floor muscle training*) – ćwiczenia mięśni dna macicy

Zespół Ekspertów 2010, PTU 2010, CUA 2017, EAU 2018, NHS 2017, NICE 2017, SOGC 2012).

Do leków antymuskarynowych stosowanych w leczeniu OAB (lub naglącego nietrzymania moczu) zalicza się:

- ⊗ **darifenacynę;**
- ⊗ **fesoterodynę;**
- ⊗ **oksybutyninę;**
- ⊗ **solifenacynę;**
- ⊗ **tolterodynę;**
- ⊗ **tropium.**

Leki antymuskarynowe dostępne są w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu IR<sup>11</sup> oraz wydłużonym uwalnianiu ER<sup>12</sup>. Ponadto dostępne są leki antymuskarynowe podawane transdermalnie (oksybutynina). Leki antymuskarynowe charakteryzują się porównywalną skutecznością, a wybór odpowiedniego leku dla chorego powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi. Preferuje się jednak zastosowanie leków o wydłużonym uwalnianiu lub o formulacji transdermalnej, jako że związane jest z nimi mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SOGC 2012).

U niektórych chorych istnieją przeciwwskazania do stosowania terapii lekami antymuskarynowymi. Do takich przeciwwskazań zalicza się jaskrę z wąskim lub zamykającym się kątem przesączania czy niedrożność jelit. W przypadku przeciwwskazań, braku tolerancji przez chorego lub niepowodzenia uprzedniej terapii, wytyczne zalecają wprowadzenie terapii **agonistami beta-3-adrenoreceptora**, z których jedynym lekiem dostępnym aktualnie na rynku jest **mirabegron** (Zespół Ekspertów 2014, CUA 2017, EAU 2018, NHS 2017, NICE 2017 oraz SOGC 2017). W wytycznych podkreślany jest odmienny mechanizm działania mirabegronu.

Chorzy powinni zostać poinstruowani o czasie odpowiedzi na leczenie, aby zapobiec przerwaniu przez nich terapii, jak również o działaniach niepożądanych charakterystycznych dla farmakoterapii stosowanej w leczeniu OAB (np. suchość w jamie ustnej).

---

<sup>11</sup> IR (ang. *immediate release*) – leki o natychmiastowym uwalnianiu

<sup>12</sup> ER (ang. *extended release*) – leki o przedłużonym uwalnianiu

W przypadku niepowodzenia terapii farmakologicznej należy rozważyć podanie choremu toksyny botulinowej (Zespół Ekspertów 2014, CUA 2017, EAU 2018, AUA/SUFU 2014 oraz SOGC 2012). Zastosowanie takiej terapii powinno być wprowadzone u ostrożnie wyselekcjonowanych chorych.

W przypadku niepowodzenia terapii farmakologicznych oraz toksyny botulinowej, wyselekcjonowanym chorym zaleca się wprowadzenie neuromodulacji, której celem jest poprawa szlaków bodźców nerwowych poprzez aplikację impulsów (elektrycznych lub chemicznych) do określonej części ciała. Wyróżnia się:

- ⊗ piszczelową elektrostymulację nerwu piszczelowego PTNS<sup>13</sup> powodującą stymulację krzyżowego ośrodka mikcji;
- ⊗ neuromodulację krzyżowego odcinka nerwu krzyżowego SNM/SNS<sup>14</sup>.

Neurostymulacje związane są z występowaniem wielu działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne Polskie i zagraniczne dotyczące leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB) i związanego z nim naglącego nietrzymania moczu.

---

<sup>13</sup> PTNS (ang. *peripheral tibial nerve stimulation*) – piszczelowa elektrostymulacja nerwu piszczelowego

<sup>14</sup> SNM (ang. *sacral neuromodulation*) / SNS (ang. *sacral nerve stimulation*) – neuromodulacja krzyżowego odcinka rdzenia kręgowego

---

**Tabela 1.**  
**Wytyczne kliniczne polskich oraz zagranicznych organizacji**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
<b>Leczenie nefarmakologiczne</b>				
Zespół Ekspertów 2014	<b>Leczenie behawioralne (zachowawcze), zmiany stylu życia, fizjoterapia</b>	Każda osoba cierpiąca na pęcherz nadreaktywny powinna być poinformowana o możliwości leczenia zachowawczego z wykorzystaniem: modyfikacji stylu życia, treningu pęcherza oraz ćwiczeń mięśni dna miednicy. Postępowanie takie może stanowić uzupełnienie farmakoterapii.	n/d	n/d
Zespół Ekspertów 2010		U kobiet z zespołem pęcherza nadreaktywnego, w ramach terapii nefarmakologicznej rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wprowadzenie zmian w diecie (np. ograniczenie kofeiny, napojów niegazowanych czy sztucznych środków słodzących);</li> <li>⊕ ograniczenie spożycia ilości płynów (tylko w przypadku, gdy chora spożywa więcej niż 3000 ml płynów dziennie);</li> <li>⊕ wprowadzenie treningu pęcherza BT (tylko w przypadku, gdy chora jest skłonna go przestrzegać przez minimum 6 tygodni).</li> </ul>		
CUA 2017		<p>Wszyscy chorzy wymagający leczenia: jako, że OAB nie jest schorzeniem zagrażającym życiu, u wszystkich chorych leczenie powinno rozpocząć się od terapii behawioralnej i/lub zmian w stylu życia.</p> <p>W ramach terapii behawioralnej, wymienia się trening pęcherza i ćwiczenia mięśni dna miednicy (Siła dowodów 1b, Stopień rekomendacji B).</p> <p>U chorych zaleca się również wprowadzenie zmian w stylu życia, które dotyczą ograniczenia spożywania płynów (Siła dowodów 1c, Stopień rekomendacji B), kofeiny (Siła dowodów</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
EAU 2018		1b, Stopień rekomendacji B), zastosowanie diety oraz utrata masy ciała w przypadku osób otyłych (Siła dowodów 1b, Stopień rekomendacji B).		
		<p>Leczenie chorych z nietrzymaniem moczu.</p> <p>U otyłych kobiet z nietrzymaniem moczu zaleca się utratę masy ciała (z jej utrzymaniem) (Stopień A).</p> <p>Chorych z nietrzymaniem moczu należy poinformować, że ograniczenie spożycia kofeiny może zmniejszyć objawy parcia naglącego oraz częstości nietrzymania moczu, jednak nie zmniejszy częstości epizodów nietrzymania moczu (Stopień B).</p> <p>Kobietom uprawiającym sport, doświadczające nietrzymania moczu podczas intensywnej aktywności fizycznej, należy poradzić, że nie będzie to wpływać na predyspozycje do nietrzymania moczu w przyszłości (Stopień C).</p> <p>U palących chorych zaleca się zaprzestanie palenia (Stopień A).</p> <p>W przypadku chorych, którzy spożywają duże ilości płynu, należy zmodyfikować odpowiednio ilość spożycia (Stopień C).</p> <p>U dorosłych chorych z nagłym nietrzymaniem moczu oraz mieszanym nietrzymaniem moczu zaleca się wprowadzenie w pierwszej linii treningu pęcherza (Stopień A).</p> <p>Oddawanie moczu w ostatniej chwili (będącym częścią treningu pęcherza) zaleca się u chorych z nietrzymaniem moczu cierpiących na zaburzenia zdolności poznawczych (Stopień A).</p> <p>Zaleca się wprowadzenie ćwiczeń mięśni dna miednicy, trwających przynajmniej 3 miesiące u kobiet z wysiłkowym lub mieszanym nietrzymaniem moczu (Stopień A). Chorych należy poinformować, że powodzenie terapii w przypadku mieszanego nietrzymania moczu jest mniejsze niż w</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu (Stopień B). Ćwiczenia te powinny być intensywne (Stopień A). Ćwiczenia mięśni dna miednicy zaleca się u kobiet z nietrzymaniem moczu w podeszłym wieku (Stopień B) oraz u kobiet po porodzie (Stopień A).</p> <p>Wprowadzenie ćwiczeń mięśni dna miednicy zaleca się u mężczyzn przechodzących radykalną prostatektomię (Stopień B).</p> <p>Nie zaleca się stymulacji magnetycznej w leczeniu nietrzymania moczu lub OAB u dorosłych kobiet (Stopień B).</p> <p>U chorych w podeszłym wieku, należy szczególnie dążyć do wprowadzenia terapii niefarmakologicznej (Stopień C).</p>		
NHS 2017		<p>Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. U chorych rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wprowadzenie treningu pęcherza BT (przez okres 6 tygodni);</li> <li>⊗ wprowadzenie zmian w diecie, w tym ograniczenie spożycia kofeiny czy unormowanie ilości spożywanego płynów;</li> <li>⊗ w przypadku otyłych pacjentów rekomenduje się redukcję masy ciała.</li> </ul>		
NICE 2017		<p>Leczenie naglącego nietrzymania moczu u kobiet. Na początku leczenia zaleca się wprowadzenie treningu pęcherza przez 6 tygodni. Ponadto u kobiet z OAB zaleca się ograniczenie spożycia kofeiny.</p>		
ACP 2014		<p>Leczenie naglącego nietrzymania moczu u kobiet. Zaleca się wprowadzenie treningu pęcherza (Stopień rekomendacji: słaba, Jakość dowodów: niska). W przypadku otyłych kobiet cierpiących na nietrzymanie moczu zaleca się redukcję masy ciała oraz wprowadzenie ćwiczeń (Stopień rekomendacji: mocna, Jakość dowodów: umiarkowana).</p>		



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
AUA/SUFU 2014		<p>Leczenie wszystkich chorych z nadreaktywnym pęcherzem w I linii powinno rozpocząć się od terapii behawioralnej, do której zalicza się (Stopień rekomendacji: B):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ trening pęcherza;</li> <li>⊗ strategie kontroli pęcherza;</li> <li>⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy;</li> <li>⊗ spożywanie odpowiednich ilości płynów.</li> </ul> <p>U chorych można zastosować skojarzenie terapii behawioralnych z lekami antymuskarynowymi (Stopień rekomendacji: C).</p>		
SOGC 2012		<p>Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ trening pęcherza;</li> <li>⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy;</li> <li>⊗ ćwiczenia mięśni Kegla;</li> <li>⊗ pesarium;</li> <li>⊗ funkcjonalną stymulację elektryczną.</li> </ul> <p>Zaleca się dokonanie wyboru powyższych terapii behawioralnych i fizjoterapii przez samego chorego – brak różnicy we wskaźnikach odpowiedzi. Ponadto brak dowodów świadczących o przewadze wprowadzenia skojarzonych terapii behawioralnych i fizjoterapii nad jedną terapią (Poziom rekomendacji I-A).</p>		
<b>Leczenie farmakologiczne I rzutu</b>				

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
Zespół Ekspertów 2014	<b>Leki antymuskarynowe</b>	Leczenie chorych z nadreaktywnym pęcherzem w I linii leczenia farmakologicznego. Z uwagi na różnice w tolerancji i skuteczności występujące pomiędzy lekami antycholinergicznymi, należy ocenić działanie przynajmniej dwóch różnych leków, przy czym przynajmniej jeden z nich powinien być preparatem o długim czasie półtrwania.	<b>Titlodine® (tolterodyna winianu)</b> [11] – produkt wskazany w leczeniu objawowym nietrzymania moczu z nagłym parciem i (lub) zwiększonej częstotliwości oddawania moczu oraz nagłych parć mogących wystąpić u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.	<b>Solifenacyna</b> – lek finansowany we wskazaniu leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego w ramach grupy limitowej 75.2 Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna; poziom odpłatności 30%  <b>Tolterodyna</b> – lek finansowany we wskazaniu leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego potwierdzonego badaniem urodynamicznym w ramach grupy limitowej 75.2 Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna; poziom odpłatności 30%  <b>Darifenacyna, fesoterodyna, trospium oraz oksybutynina nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.</b>  Żaden z powyższych leków nie jest dostępny bezpłatnie w ramach programu 75+.
Zespół Ekspertów 2010		Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego oraz naglącego nietrzymania moczu. Rekomendowane jest stosowanie dawkowania zgodnego z rejestracją leku, a zmniejszenie dawki powoduje istotne obniżenie skuteczności terapii i nie jest zalecane. W przypadku nietolerancji rekomendowanej dawki, zalecana jest zmiana preparatu. Rekomendowane jest stosowanie leków nowej generacji, zwłaszcza u osób w starszym wieku i z chorobami towarzyszącymi, z uwagi na ich korzystny profil bezpieczeństwa (darifenacyna, fesoterodyna, solifenacyna).	<b>Vesicare® (solifenacyna)</b> [13] – produkt wskazany w leczeniu objawowym naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego.	
PTU 2010		Lenienie chorych z nadreaktywnym pęcherzem. Podkreśla się, że optymalne leczenie powinno być zindywidualizowane zależnie od chorób współistniejących pacjenta, przyjmowanych przez niego innych leków oraz profilu farmakologicznego poszczególnych leków. Wymienia się: darifenacynę, fesoterodynę, oksybutyninę, solifenacynę, tolterodynę i trospium.	<b>Emselex® (darifenacyna)</b> [10] – produkt wskazany w objawowym leczeniu naglącego nietrzymania moczu i (lub) zwiększonej częstości oddawania moczu oraz nagłego parcia na mocz, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem nadreaktywnego pęcherza.	
CUA 2017		Leczenie chorych z nadreaktywnym pęcherzem jako leczenie II linii (rozumianym jako farmakoterapia). Wymienia się takie leki jak: oksybutyninę, tolterodynę-ER, daryfenacynę, trospium,	<b>Toviaz® (fesoterodyna)</b> [12] - produkt wskazany u	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>solifenacynę, propiwerinę oraz fesoterodynę.</p> <p>Zaleca się stosowanie tolterodyny-ER o opóźnionym uwalnianiu wobec stosowania innej formacji oraz oksybutyniny (Stopień rekomendacji: A; Poziom dowodów: 1a).</p> <p>Zaleca się stosowanie solifenacyny wobec tolterodyny-ER (Stopień rekomendacji: A; Poziom dowodów: 1a).</p> <p>Skojarzenie ze sobą kilku leków antymuskarynowych przekłada się na ograniczoną poprawę skuteczności i związane jest ze znacznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych (Stopień rekomendacji: C, Poziom dowodów: 2b).</p> <p>Wykazano, że najbardziej korzystny stosunek skuteczności do ryzyka związany jest z zastosowaniem trospium 40 mg, oksybutyniną w postaci miejscowego żelu 100 mg/g oraz fesoterodyną w dawce 4 mg, podczas gdy stosunek ten jest mniej korzystny dla wyższych dawek podawanej doustnie oksybutyniny oraz propiweryny (Stopień rekomendacji A; Poziom dowodów 1a).</p> <p>Przyjmowanie leków antymuskarynowych związane jest z częstszym występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak: suchość w jamie ustnej oraz świąd, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia w obrębie oka, a także zaburzenia nerek i układu moczowo-płciowego. Profile bezpieczeństwa większości leków antymuskarynowych są porównywalne, jednak podawana doustnie oksybutynina w dawkach wyższych niż 10 mg charakteryzuje się najgorszym profilem bezpieczeństwa (Stopień rekomendacji: A; Poziom dowodów: 1a).</p>	<p>dorosłych chorych do leczenia objawów (zwiększonej częstotliwości oddawania moczu i (lub) naglącego parcia na mocz i (lub) nietrzymania moczu z powodu naglącego parcia), które mogą występować w zespole pęcherza nadreaktywnego.</p> <p><b>Ditropan (oksybutynina)</b> [9] – produkt wskazany w łagodzeniu objawów niestabilności pęcherza moczowego, z zaburzeniami oddawania moczu u chorych z pęcherzem neurogennym - hiperrefleksja wypieracza (parcia naglące, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu).</p>	
EAU 2018		<p>Leczenie nietrzymania moczu.</p> <p>Zaleca się stosowanie leków antymuskarynowych u chorych z nagłym nietrzymaniem moczu, u których zastosowanie leczenia konserwatywnego (zachowawczego) zakończyło się</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>niepowodzeniem (Stopień rekomendacji: A).</p> <p>Należy rozważyć leki antymuskarynowe o wydłużonym uwalnianiu, w przypadku gdy chorzy nie tolerują leków o natychmiastowym uwalnianiu (Stopień rekomendacji: A).</p> <p>W przypadku, gdy terapia okaże się nieskuteczna, należy rozważyć zwiększenie dawki lub zastosować alternatywne leczenie (Stopień rekomendacji: B).</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie transdermalnej oksybutyny jeśli doustne leki antymuskarynowe nie mogą być tolerowane ze względu na suchość w jamie ustnej (Stopień rekomendacji: B).</p> <p>Chorym z nagłym nietrzymaniem moczu, u których zastosowano terapię lekami antymuskarynowymi zaleca się częste wizyty (Stopień rekomendacji: C).</p> <p>Wprowadzenie leków antymuskarynowych u chorych w podeszłym wieku powinno być przeprowadzone ze szczególną ostrożnością w stosunku do chorych z ryzykiem lub cierpiących na zaburzenia funkcji poznawczych (Stopień rekomendacji: A)</p> <p>Długookresowa terapia z zastosowaniem leków antymuskarynowych powinna być prowadzona z ostrożnością, szczególnie u chorych z ryzykiem lub cierpiących na zaburzenia funkcji poznawczych (Poziom rekomendacji: silna)</p> <p>Przepisując chorym leki antymuskarynowe, należy wziąć pod uwagę u osób starszych całkowitą dawkę leków antymuskarynowych zawartą w innych lekach (Stopień rekomendacji: C).</p>		
SOGC 2017		<p>Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Zaleca się fesoterodynę (Stopień rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka).</p> <p>Zaleca się zwiększenie dawki fesoterodyny w celu poprawy skuteczności klinicznej, jeśli wiąże się to ze znaczną</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>subiektywną i obiektywną poprawą zarówno w krótkim, jak i długim czasie terapii (Stopień rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka).</p> <p>Fesoterodyna zalecana jest jako antymuskarynowy lek pierwszego wyboru u osób starszych (Stopień rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka).</p> <p>Fesoterodyna zalecana jest u chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych (Stopień rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Fesoterodyna zalecana jest u chorych z nocnymi objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, w celu poprawy jakości snu (Stopień rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: wysoka).</p>		
NHS 2017		<p>Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego, w przypadku niepowodzenia leczenia nefarmakologicznego. Zaleca się wprowadzenie tolterodyny lub fesoterodyny. Terapia powinna być prowadzona przez okres minimum czterech tygodni, jeśli po tym czasie brak skuteczności leczenia, należy zmienić lek na inny. W przypadku leków antymuskarynowych drugiej generacji, ze względu na porównywalną skuteczność, wybór powinien być podyktowany takimi czynnikami jak: koszt leczenia oraz lokalne zalecenia.</p>		
NICE 2017		<p>Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet. W pierwszej kolejności wymienia się wprowadzenie najniższej zalecanej dawki takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ oksybutynina IR;</li> <li>⊕ tolterodyna IR;</li> <li>⊕ darifenacyna.</li> </ul> <p>W przypadku niepowodzenia, należy przepisać lek o najniższym koszcie zakupu.</p> <p>U kobiet, które nie tolerują leków podawanych w formie</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		doustnej zaleca się leki transdermalne. Nie zaleca się stosowania oksybutyniny IR u wątłych kobiet w wieku podeszłym.		
ACP 2014		Leczenie naglącego nietrzymania moczu u kobiet. W przypadku niepowodzenia treningu pęcherza zaleca się wprowadzenie terapii farmakologicznej. Wybór leku powinien być oparty na tolerancji, profilu zdarzeń niepożądanych, łatwości użycia oraz kosztach leczenia (Stopień rekomendacji: mocna, Jakość dowodów: wysoka).		
AUA/SUFU 2014		Leczenie nadreaktywnego pęcherza u chorych po terapii behawioralnej (Stopień rekomendacji: B). Jeśli są dostępne leki o formule IR i ER preferowane powinny być leki o formule ER ze względu na rzadsze występowanie suchości w jamie ustnej (Stopień rekomendacji B). Wymienia się również transdermalną oksybutyninę (Stopień rekomendacji C). W przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych w ramach terapii danym lekiem antymuskarynowym, można zmienić jego dawkę lub zastosować inny lek z tej grupy ( <i>Clinical Principle</i> ). Terapia nie jest zalecana u chorych z jaską z zamykającym kątem (chyba, że zostanie zatwierdzona przez lekarza okulistę). Leki antymuskarynowe powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością u chorych z zaburzeniami wypróżniania żołądka lub historią retencji moczu ( <i>Clinical Principle</i> ). Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność w przepisywaniu leków antymuskarynowych chorym przyjmującym inne leki o właściwości antycholinergicznym (Opinia ekspertów). Szczególna ostrożność w przepisywaniu leku powinna również zostać zachowana w przypadku chorego z OAB o słabym zdrowiu ( <i>Clinical Principle</i> ).		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
SOGC 2012		<p>Leczenie zespołu nadreaktywnego pęcherza. Wymieniane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>oksibutynina</b> IR, ER lub transdermalna – (poziom rekomendacji I-A). Oksybutynina-IR wykazuje najlepszą efektywność kosztową, jednak związana jest z częstszymi zdarzeniami niepożądanymi niż w przypadku innych leków antymuskarynowych (I-A). Oksybutynina transdermalna związana jest z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych niż oksybutynina podawana doustnie (I-A).</li> <li>⊛ <b>tolterodyna</b> IR, ER – (poziom rekomendacji I-A);</li> <li>⊛ <b>trospium</b> IR, ER – (poziom rekomendacji I-A); zalecane również u chorych ze współistniejącym zaburzeniem funkcji poznawczych (poziom rekomendacji II-B), a także u chorych przyjmujących jednocześnie CYP450 (poziom rekomendacji III-B).</li> <li>⊛ <b>solifenacyna</b> – (poziom rekomendacji I-A); lek zalecany u osób starszych lub chorych ze współistniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych (poziom rekomendacji I-B);</li> <li>⊛ <b>darifenacyna</b> (poziom rekomendacji I-A); lek zalecany u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami serca oraz zaburzeniami funkcji poznawczych (poziom rekomendacji I-B),</li> <li>⊛ <b>fesoterodynę</b> (nie przedstawiono zaleceń).</li> </ul> <p>Wybór powyższych terapii powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, jako, że leki wykazują porównywalną skuteczność (Poziom rekomendacji I-A). Należy jednak rozważyć zmniejszenie dawki lub stosowanie leków o wydłużonym działaniu lub leków o formułacji transdermalnej – ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Poziom rekomendacji I-A).</p> <p>Leki antymuskarynowe powinny być stosowane z ostrożnością u chorych w podeszłym wieku w leczeniu nietrzymania moczu,</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		u których istnieje ryzyko lub cierpią na zaburzenia funkcji poznawczych (Siła rekomendacji: B). Ponadto u chorych w podeszłym wieku, którym już przepisano leki antymuskarynowe należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania, w celu zmniejszenia dawki leków antycholinergicznym (Siła rekomendacji: C).		
<b>Leczenie farmakologiczne II rzutu</b>				
Zespół Ekspertów 2014	<b>Mirabegron (Agonista receptora beta-3)</b>	<p>Leczenie chorych z zespołem nadreaktywnego pęcherza w leczeniu II linii, u chorych, u których leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) i/lub nietolerowane (słabo tolerowane) przez chorego powoduje inne, niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne. Ponadto zalecane u chorych cierpiących na jaskrę z wąskim kątem przesączania oraz <i>myastenia gravis</i>.</p> <p>Kwalifikację do leczenia mirabegronem ustala się w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ potwierdzony brak skuteczności (niewystarczającą skuteczność) co najmniej dwóch różnych leków antycholinergicznym, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim czasie półtrwania (dzienniczek mikcji i wywiad);</li> <li>⊗ potwierdzone nasilone, nietolerowane (słabo tolerowane) przez chorego objawy niepożądane po każdym z dwóch różnych leków antycholinergicznym, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim czasie półtrwania (wywiad); potwierdzone inne ważne względy medyczne/objawy kliniczne (wywiad, inne dane medyczne).</li> </ul> <p>Jedynym zarejestrowanym przedstawicielem jest mirabegron.</p>	<p><b>Betmiga® (mirabegron) [7]</b> – objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłymi parcami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder</i>, OAB).</p>	Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.
CUA 2017		W sytuacji, kiedy lek pierwszego wyboru nie jest tolerowany lub terapia nie jest wystarczająco skuteczna należy zaproponować choremu alternatywne leczenie. Preferowany jest wybór leku o innym mechanizmie działania (Opinia		



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
EAU 2018		<p>eksperta).</p> <p>Chorym, u których pomimo terapii lekami antymuskarynowymi utrzymują się objawy choroby można zaproponować terapię mirabegronem w skojarzeniu z solifenacyną (Stopień rekomendacji: C).</p>		
		<p>U chorych z nagłym nietrzymaniem moczu oraz niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konserwatywne, zaleca się stosowanie mirabegronu, pod warunkiem jeśli nie cierpią na niekontrolowane nadciśnienie (Stopień rekomendacji: A).</p> <p>MIR jest skuteczniejszy od placebo i porównywalnie skuteczny do leków antymuskarynowych w zakresie poprawy objawów OAB, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest zbliżona do PLC (Poziom dowodów: 1a)</p> <p>Chorzy odnoszący niewystarczające korzyści z monoterapii SOL w dawce 5 mg mogą odnieść wyższy sukces terapeutyczny poprzez dodanie do terapii MIR niż w wyniku zwiększenia dawki SOL (Poziom dowodów: 1b).</p>		
		<p>Mirabegron jest zalecany w leczeniu chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego (Stopień rekomendacji: silna; jakość dowodów: wysoka).</p> <p>Mirabegron jest zalecany w leczeniu objawów u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego, którzy wykazują nietolerancję lub wystąpiła suboptymalna odpowiedź na leczenie lekami antymuskarynowymi (Stopień rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Mirabegron w dawce 50 mg może być zastosowany w połączeniu z solifenacyną w dawce 5 mg w celu leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego, jako alternatywa wobec solifenacyny w dawce 10 mg (Stopień rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: wysoka).</p>		
NHS		Leczenie chorych z nadreaktywnym pęcherzem, w przypadku		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
2017		gdy leczenie farmakologiczne tolterodyną okazało się nieskuteczne.		
NICE 2017		Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet. Zaleca się w przypadku kobiet, u których terapia lekami antymuskarynowymi jest przeciwwskazana lub okazała się nieskuteczna, lub wystąpiły zdarzenia niepożądane. Kobiety niespełniające powyższego wskazania, u których zastosowano terapię mirabegronem, powinny kontynuować leczenie do momentu aż one oraz lekarz prowadzący zadecydują o tym, że leczenie należy przerwać.		
AUA/SUFU 2014		Leczenie zespołu nadreaktywnego pęcherza u chorych po terapii behawioralnej (Stopień rekomendacji: B). Szczególna ostrożność w przepisywaniu leku powinna również zostać zachowana w przypadku chorych z OAB o słabym zdrowiu ( <i>Clinical Principle</i> ).		
ACP 2014		Leczenie naglącego nietrzymania moczu u kobiet. W przypadku niepowodzenia treningu pęcherza zaleca się wprowadzenie terapii farmakologicznej. Wybór leku powinien być oparty na tolerancji, profilu zdarzeń niepożądanych, łatwości użycia oraz kosztach leczenia (Stopień rekomendacji: mocna, Jakość dowodów: wysoka).		
<b>Operacyjne/zabiegowe leczenie (III linia leczenia)</b>				
Zespół Ekspertów 2014	<b>Toksyna botulinowa</b>	Leczenie chorych z nadreaktywnym zespołem pęcherza, u których terapia lekami antymuskarynowymi oraz agonistami beta-3 adrenomimetycznymi okazała się nieskuteczna.	<b>BOTOX® (toksyna botulinowa typu A)</b> [8] - produkt wskazany do stosowania w zaburzeniach czynności pęcherza moczowego takich jak idiopatyczna	Produkt nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu OAB.
Zespół Ekspertów 2014		Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego przypadku nieskutecznego postępowania podstawowego. Leczenie to powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
CUA 2017		Leczenie chorych z OAB, u których terapia farmakologiczna była niewystarczająco skuteczna bądź nie była tolerowana (Stopień rekomendacji: A) Chorzy, u których rozważana jest terapia toksyną botulinową powinni zostać poinformowani o potrzebie monitorowania terapii i możliwej potrzebie cewnikowania, jak również prawdopodobieństwie powtarzania iniekcji w celu utrzymywania efektu terapii.	nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne oraz nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym <sup>15</sup>	
EAU 2018		Leczenie nagłego nietrzymania moczu u chorych opornych na terapię lekami antymuskarynowymi (Stopień rekomendacji: A). Chorych należy poinformować o ograniczonym czasie odpowiedzi, ryzyku wystąpienia zakażeń dróg moczowych oraz upewnić się, że jest zdolny i wyraża zgodę na samocewnikowanie (Stopień rekomendacji: A). Starsze kobiety cierpiące na nietrzymanie moczu należy poinformować o podwyższonym ryzyku oraz o jednoczesnym niskim prawdopodobieństwie korzyści (Stopień rekomendacji: B).		
AUA/SUFU 2014		Leczenie nadreaktywnego pęcherza u chorych opornych na terapię behawioralną oraz farmakologiczną (lekami antymuskarynowymi oraz agonistami beta-3 adrenoceptoru). Włączenie terapii należy zastosować u uważnie wyselekcjonowanych chorych. Chorzy przystępujący do terapii muszą być zdolni i wyrazić chęć częstego wykonywania test na objętość zalegającego moczu po mikcji PVR <sup>16</sup> (ang. <i>post-</i>		

<sup>15</sup> Wskazania do stosowania toksyny botulinowej na podstawie ChPL Botox® obejmują również zaburzenia neurologiczne oraz zaburzenia skóry i jej przydatków. Nie przedstawiano ich szczegółowo ze względu na inny cel niniejszej analizy.

<sup>16</sup> PVR (ang. *post-void residual*) – objętość zalegającego moczu po mikcji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
SOGC 2012		<i>void residual</i> ) w badaniu USG <sup>17</sup> , a także w razie konieczności być zdolnym i wyrazić chęć do samocewnikowania (Siła dowodów: B, Poziom rekomendacji: standardowa).		
		Leczenie zespołu nadreaktywnego pęcherza u chorych, u których leczenie behawioralne, leki antymuskarynowe oraz estrogen podawany dopochwowo okazały się nieskuteczne (Poziom rekomendacji I-A).		
Zespół Ekspertów 2014	<b>Leczenie rekonstrukcyjne (ileocystoplastyka)</b>	Leczenie chorych z zespołem nadreaktywnego pęcherza, u których terapia toksyną botulinową okazała się nieskuteczna, lub chorzy, którzy nie akceptują związanych z nią działań niepożądanych związanych.		
Zespół Ekspertów 2010	<b>SNM (SNS)</b>	Leczenie chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego w przypadku nieskutecznego postępowania podstawowego. Leczenie to powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych.	n/d	n/d
EAU 2018		Leczenie nietrzymania moczu u chorych opornych na inne formy leczenia (Stopień rekomendacji: A).		
CUA 2017		Leczenie chorych z nadreaktywnym pęcherzem w III linii (Stopień rekomendacji B), szczególnie zalecane u chorych z opornym OAB. SNM jest bardziej inwazyjna niż inne formy leczenia III linii. Chorzy poddani terapii powinni być szczególnie wyselekcjonowani, należy wziąć pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo.		
AUA/SUFU 2014		Leczenie chorych z opornym OAB lub chorych niebędących kandydatami do leczenia farmakologicznego (Rekomendacja, Siła dowodów C). Terapia przeznaczona tylko dla starannie wyselekcjonowanych chorych.		

<sup>17</sup> USG (ang. *ultrasonography*) – badanie ultrasonograficzne

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
CUA 2017	PTNS	Należy rozważyć stymulację elektryczną jako dodatek do terapii zachowawczej u chorych z nagłym nietrzymaniem moczu (Stopień rekomendacji B). Leczenie chorych z OAB w III linii. PTNS może być zastosowana tylko u ostrożnie wyselekcjonowanych chorych (Stopień dowodów B).		
AUA/SUFU 2014		Leczenie chorych z OAB w III linii. PTNS może być zastosowana tylko u ostrożnie wyselekcjonowanych chorych (Rekomendacja, Siła dowodów C).	n/d	n/d
<b>Leczenie dodatkowe</b>				
CUA 2017	b/d	Chorzy z nieneurogennym OAB, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania wyżej omówionych form leczenia, włączając w to nietolerancję na leki, alergie, osłabienie lub niemożność poruszania się, zaburzenia funkcji poznawczych zaleca się zastosowanie okresowego cewnikowania lub założenie cewnika na stałe. U chorych można również rozważyć operacyjne powiększenie pęcherza moczowego (Poziom dowodów: 5, Stopień rekomendacji: D).	b/d	b/d
AUA/SUFU 2014		Zastosowanie cewki założonej na stałe nie jest zalecane w leczeniu chorych z OAB, za wyjątkiem sytuacji, gdy inne opcje terapeutyczne nie mogą być zastosowane. W przypadku niepowodzeń terapii I, II i III linii można rozważyć operacyjne powiększenie pęcherza moczowego. Wprowadzenie terapii dodatkowej możliwe jest wyłącznie u ostrożnie wyselekcjonowanych chorych (Opinia Ekspertów).		

**Wytyczne CUA 2017:**

Siła dowodów oraz stopień rekomendacji opracowana zgodnie z GRADE

**Wytyczne EAU 2017**

**Stopień rekomendacji:**

A – rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości ..

B – rekomendacja oparta na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, lecz nierandomizowanych;

C – rekomendacja dokonana pomimo braku bezpośredniego odpowiedniego badania klinicznego dobrej jakości

**Wytyczne ACP 2014**

**Jakość dowodów badań:**

Jakość dowodów podzielono na niskiej, umiarkowanej oraz wysokiej jakości w oparciu o klasyfikację w skali GRADE

**Stopień rekomendacji:**

Poziomy rekomendacji podzielono na silne i warunkowe w oparciu o klasyfikację GRADE.

**Wytyczne SOGC 2012/2017**

**Jakość dowodów badań:**

I – dowody uzyskane z przynajmniej jednego prawidłowo zrandomizowanego badania kontrolowanego;

II-1 – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań bez randomizacji;

II-2 – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub badania kliniczno-kontrolnego, preferowane z więcej niż jednego ośrodka lub z grup badawczych;

II-3 – dowody otrzymane z ..

III – opinia szanowanych autorytetów, oparta na klinicznym doświadczeniu, badaniach opisowych lub raportów komisji ekspertów

**Siła rekomendacji:**

A – istnieją dobre dowody, aby rekomendować stosowanie terapii;

B – istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować stosowanie terapii;

C – istniejące dowody są sprzeczne, nie można więc dokonać rekomendacji za lub przeciw, jednakże inne czynniki mogą wpłynąć na podjęcie decyzji;

E – istnieją dobre dowody, aby rekomendować niestosowanie terapii.

Źródło: opracowanie własne

### **3.7.2. Zakres opieki nad chorym nieleczonym farmakologicznie w II linii, po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi**

Chory na OAB, będący po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi nie otrzymuje aktualnie w Polsce żadnej farmakoterapii, w związku z czym korzysta z refundacji jedynie w zakresie wizyt lekarskich niezbędnych do uzyskania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne w postaci środków absorpcyjnych oraz zakupu tychże środków.

Na podstawie *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [40], zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie*, limit finansowania ze środków publicznych pieluchomajtek (do 90 sztuk miesięcznie) wynosi 90,00 PLN. Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych ustalono na poziomie 30%, stąd koszt dla płatnika publicznego wynosi 63,00 PLN. Obowiązkowe limity cenowe na pieluchomajtki (oraz wszystkie produkty absorpcyjne, bez względu na rozmiar i kategorie) wynoszą zatem 1,00 PLN za jedną sztukę. Koszt jednostkowy w perspektywie płatnika publicznego wynosi zatem 0,70 PLN.

Zużycie pieluchomajtek przez chorych jest uzależnione od liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby. Każdy epizod wiąże się z wykorzystaniem kolejnej sztuki pieluchomajtek. Miesięczny koszt zużycia środków absorpcyjnych będzie zatem iloczynem kosztu jednostkowego oraz liczby zużytych w ciągu miesiąca sztuk pieluchomajtek.

W rozdziale 5, dotyczącym wyboru komparatorów wskazano, iż komparatorem dla MIR jest brak terapii, w związku z czym uznano jednocześnie, że wszystkie koszty oprócz kosztu leku oraz kosztu pieluchomajtek będą kosztami nieróżniącymi, stąd nie ma konieczności zbierania danych na temat intensywności wizyt kontrolnych i innych czynności monitorujących przebieg leczenia.

## 4. Interwencja – mirabegron

Produkt leczniczy Betmiga® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 grudnia 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. [7].

Lek Betmiga® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletkę zawiera 25 mg lub 50 mg mirabegronu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Betmiga®**

<b>Kod ATC<sup>18</sup></b>	G04BD12 – układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, leki urologiczne, spazmolityki.
<b>Działanie leku</b>	Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych. Powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych w pęcherzu moczowym. W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów $\beta$ -adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza. W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Betmiga® zarejestrowany jest w objawowym leczeniu naglącego parcia na mocz, częstomoczem i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parcami, które mogą wystąpić u dorosłych chorych z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego.
<b>Dawkowanie i sposób</b>	Zalecana dawka u dorosłych chorych (w tym chorych w podeszłym wieku) to 50

<sup>18</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna



<p><b>przyjmowania</b></p>	<p>mg raz na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci. Tabletkę należy przyjmować raz na dobę. Należy połykać ją w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.</p> <p>U niektórych chorych z zaburzeniami wątroby i nerek zaleca się zastosowanie dawki 25 mg/dobę.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Wykaz leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę”. Odrębna grupa limitowa.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Nie określono kompetencji niezbędnych do zastosowania produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup>.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Chorego należy poinformować, że lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jeśli u chorego występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki 25 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę. Tabletkę leku należy przyjmować popijając płynem i połknąć w całości. Tabletki nie należy rozgryzać ani żuć. Lek Betmiga<sup>®</sup> można przyjmować niezależnie od posiłków.</p> <p>W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek lub gdy przypadkowo inna osoba przyjmie tabletki, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub wezwać pogotowie. Objawy przedawkowania mogą obejmować uczucie mocnego bicia serca, przyspieszenie tętna lub wzrost ciśnienia tętniczego krwi.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe. Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki tylko kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia kilku dawek leku należy zasięgnąć porady lekarza.</p> <p>Nie należy przerywać stosowania leku Betmiga<sup>®</sup> w początkowym okresie leczenia jeśli pacjent nie odczuwa jego działania. Przystosowanie pęcherza do leku może wymagać czasu. Należy nadal przyjmować tabletki. Nie należy przerywać przyjmowania leku po uzyskaniu poprawy objawów ze strony pęcherza. Przerwanie leczenia może skutkować nawrotem objawów nadreaktywności pęcherza. Nie należy przerywać stosowania leku Betmiga<sup>®</sup> bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, ponieważ objawy nadreaktywności pęcherza mogą powrócić. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.</p> <p>Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup> u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Betmiga<sup>®</sup> nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p>Mirabegron przenika do mleka gryzoni, z tego względu przewiduje się jego obecność w mleku ludzkim. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirabegronu na wytwarzanie mleka u ludzi, jego obecności w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup> w okresie karmienia piersią.</p> <p>Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</b></p>	<p>Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia produktem leczniczym Betmiga<sup>®</sup>, szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe <math>\geq 160</math> mmHg i (lub) ciśnienie rozkurczowe <math>\geq 100</math> mmHg).</p>

	<p>Mirabegron jest słabym inhibitorem P-gp<sup>19</sup>. U zdrowych ochotników mirabegron zwiększał <math>C_{max}</math><sup>20</sup> i AUC<sup>21</sup> digoksyny, substratu P-gp, odpowiednio o 29% i 27%. U chorych, którzy rozpoczynają jednoczesne stosowanie produktu Betmiga® i digoksyny, należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy w celu dostosowania jej dawki tak, aby uzyskać pożądany efekt kliniczny. Należy mieć na uwadze potencjalne działanie mirabegronu hamujące P-gp w przypadku, gdy Betmiga® jest stosowana jednocześnie z wrażliwymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do profesjonalnego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania<sup>22</sup>.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: zakażenia dróg moczowych (O08.82), ból głowy (R50), zawroty głowy (R42), tachykardia (O68.013), biegunka (A09), nudności (R11), zaparcie (K59.0).</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Betmiga® nie jest obecnie refundowany w Polsce.</p>

<sup>19</sup> Glikoproteina P

<sup>20</sup>  $C_{max}$  – maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu

<sup>21</sup> AUC (ang. *Area Under the Curve*) – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu

<sup>22</sup> szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Betmiga® przedstawiono w *Analizie klinicznej*

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mirabegronu

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach niniejszego opracowania wyszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>23</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące finansowania mirabegronu u chorych z zespołem nadreaktywnego pęcherza.

Lek	Organizacja <sup>24</sup>	Rok wydania
Mirabegron	CADTH	2014 [5]
	HAS	2014 [18]
	NICE	2013 [25]
	SMC	2013 [42]

Wszystkie powyżej wskazane dokumenty zawierają pozytywne rekomendacje dla finansowania MIR w analizowanym wskazaniu.

Należy podkreślić, iż w rekomendacjach CADTH z 2014 roku i NICE z 2013 roku populacja została ograniczona do chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane.

Szczegółowa charakterystyka rekomendacji dotyczących finansowania przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>23</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>24</sup> CADTH (ang. *Canadian Agency for Drug and Technologies in Health*) – Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych; HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) – Francuska Agencja Rządowa ds. Zdrowia Publicznego; SMC (ang. *Scottish Medicine Consortium*) – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – Brytyjska Agencja Technologii Medycznych;

**Tabela 3.**  
**Rekomendacje finansowe zagranicznych organizacji dla mirabegronu stosowanego w leczeniu OAB**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rok	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
CADTH	2014	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> mirabegron jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu OAB z objawami naglącego parcia na mocz, nietrzymania moczu i częstomoczu przypadku gdy spełnione są poniższe kryteria i warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leki antymuskarynowe okazały się nieskuteczne lub chory wykazywał nietolerancję;</li> <li>⊗ wpisany zostanie na listę leków refundowanych na podobnych zasadach do tych, które stosowane są po niepowodzeniu leczenia oksybutyniną;</li> <li>⊗ mirabegronu nie należy łączyć z innymi lekami.</li> </ul> <p>Pozytywną rekomendację uzasadniono wynikami dziewięciu podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych oraz przeprowadzonej metaanalizy. Wykazały one, że mirabegron wykazuje przewagę nad placebo i porównywalny jest z innymi lekami antymuskarynowymi pod względem łagodzenia objawów OAB. Częstość występowania suchości w jamie ustnej, jako klinicznie istotnego działania niepożądanego, w grupie chorych przyjmujących mirabegron była niższa niż u chorych przyjmujących leki antymuskarynowe.</p> <p>Przedstawiona cena mirabegronu jest wyższa niż generycznej oksybutyniny o natychmiastowym uwalnianiu, lecz niższa niż innych leków antymuskarynowych obecnie finansowanych.</p>
HAS	2014	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości działająca przy HAS rekomenduje wpisanie mirabegronu na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków zarejestrowanych do stosowania w szpitalach i innych instytucjach publicznych we wskazaniu i dawkowaniu określonych w ramach pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.</p>
NICE	2013	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> mirabegron jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna stosowana do leczenia objawów OAB wyłącznie u tych chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nieskuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły zdarzenia niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie. Wyłączeni wskutek niniejszej rekomendacji chorzy, którzy stosują aktualnie mirabegron powinni kontynuować leczenie do czasu kiedy lekarz uzna, że kontynuowanie terapii nie jest już odpowiednie.</p> <p>Członkowie Komisji swoją rekomendację uzasadniają opiniami ekspertów oraz wynikami licznych badań, które wykazały skuteczność kliniczną mirabegronu zbliżoną do innych leków antymuskarynowych, jednak wydaje się on posiadać inny profil bezpieczeństwa.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rok	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC	2013	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Eksperti NHS Scotland wydali pozytywną opinię dotyczącą mirabegronu w leczeniu objawów naglącego i/lub częstomoczu, które mogą wystąpić u dorosłych chorych w przebiegu OAB. Stosowanie mirabegronu w badaniach klinicznych było związane z niewiele wyższą redukcją objawów OAB (w tym częstości mikcji i nietrzymania moczu) względem placebo. Alternatywne metody leczenia OAB są jednak tańszą opcją terapeutyczną niż zastosowanie mirabegronu.</p>

Źródło: opracowanie własne

#### 4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>25</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków w analizowanym wskazaniu – leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza. W przypadku solifenacyny zaprezentowano wyłącznie najnowszą rekomendację dotyczącą tego leku w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Solfinacyna (Vesicare®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [38]
Mirabegron (Betmiga®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [37]
Wodorowinian tolterodyny (Uroflow®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [45]
Daryfenacyna (Emselex®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2008 [47]

Wśród odnalezionych dokumentów zidentyfikowano 2 rekomendacje wydane przez Prezesa AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz 2 dokumenty - przez Radę Konsultacyjną AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce):

- ⊗ *Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. w sprawie finansowana solifenacyny (Vesicare®) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego;*
- ⊗ *Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 244/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego mirabegron (Betmiga®) w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego;*
- ⊗ *Stanowisko nr 29/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie finansowania wodorowinianu tolterodyny (Uroflow®) w leczeniu objawowym nadreaktywnego pęcherza moczowego;*
- ⊗ *Uchwała nr 25/07/008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych daryfenacyny (Emselex®) w leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza.*

<sup>25</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

Prezes AOTMiT w dokumencie z 2016 roku dotyczącym finansowania solifenacyny (Vesicare<sup>®</sup>) ze środków publicznych w Polsce rekomenduje finansowanie wnioskowanej terapii u chorych z nadreaktywnym pęcherzem uzasadniając swoją decyzję wykazaną skutecznością dotyczącą objawów u chorych z OAB oraz wpływem na poprawę jakości życia ocenianej w skali OAB-q. Istotnym jest, że wskazano na brak konieczności potwierdzenia nadczynności wywieracza w badaniu urodynamicznym.

W dokumencie wydanym w 2014 roku, Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego mirabegron (Betmiga<sup>®</sup>). W uzasadnieniu wskazano, że lek ten jest skuteczną formą farmakoterapii w leczeniu OAB, charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wykazuje inny mechanizm działania leku niż leki antymuskarynowe.

Rada Konsultacyjna w dokumencie wydanym w 2009 roku rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wodorowinianu tolterodyny (Uroflow<sup>®</sup>) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu (G04BD grupa farmakoterapeutyczna: leki działające rozkurczowo na drogi moczowe).

Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych w dniu 30 maja 2008 r. wydała uchwałę, w której rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych darifenacyny (Emselex<sup>®</sup>) w ramach wykazu leków refundowanych. Jako uzasadnienie takiej decyzji wskazano na fakt, iż darifenacyna wykazuje podobną skuteczność jak stosowana w leczeniu OAB oksybutynina, dla której miesięczny koszt leczenia jest niższy. Po wprowadzeniu darifenacyny na listę leków refundowanych z 50% odpłatnością i przy utrzymaniu obecnej ceny byłaby ona droższa niż leki alternatywne zarówno dla pacjenta, jak i dla płatnika.

---

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT w leczeniu OAB**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Solifenacyna (Vesicare®)	Rekomendacja Prezesa 2016	Pozytywna	Leczenie chorych z OAB	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215553;</li> <li>⊗ Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215584.</li> </ul> <p>Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zespół pęcherza nadreaktywnego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 75.2, pod warunkiem uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe, a także analizy farmakoekonomiczne uznaje za zasadne finansowanie solifenacyny ze środków publicznych w Polsce. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały przewagę solifenacyny w odniesieniu do objawów OAB, takich jak odczuwanie parć nagłych czy epizodów nietrzymania moczu. Ponadto wykazano wpływ na zmianę jakości życia mierzoną w skali OAB-q. Ponadto wykazano, efektywność kosztową i zmniejszenie wpływu na budżet, chociaż analiza ta jest obciążona pewnym błędem ze względu na oszacowania populacji. W opinii Prezesa Agencji wymagane jest uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka w postaci mechanizmu zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika publicznego.</p>
Mirabegron (Betmiga®)	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	Leczenie objawów u chorych z OAB	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Betmiga® (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN:5909991047825;</li> <li>⊗ Betmiga® (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894;</li> </ul>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla chorego: 30%, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe wysokiej i średniej jakości wskazują na skuteczność mirabegronu w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Eksperti praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii (Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego oraz woj. małopolskiego) uważają zgodnie, że mirabegronu (Betmiga®) powinien być finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ jest skuteczną formą farmakoterapii w leczeniu objawów zespołu OAB, z korzystnym profilem bezpieczeństwa z uwagi na inny mechanizm działania leku niż leki antymuskarynowe, stanowiąc jednocześnie jedyny dostępny na rynku produkt leczniczy będący agonistą receptorów beta-3-adrenergicznych. Również odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie mirabegronu w II linii terapii w leczeniu pęcherza nadreaktywnego lub nietrzymania moczu. W szczególności zalecenia NICE jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania mirabegronu w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, istnienia przeciwwskazań lub wystąpienia nieakceptowalnych efektów ubocznych leków stosowanych w terapii I linii pęcherza nadreaktywnego lub nietrzymania moczu.</p> <p>Jednocześnie wskazano, że koszt wnioskowanej terapii nie powinien znacząco odbiegać od kosztów terapii pierwszej linii leczenia, w szczególności terapii solifenacyną.</p> <p>Prezes Agencji wskazał również na potrzebę pogłębienia instrumentu podziału ryzyka. Uznano, że aktualna propozycja wnioskodawcy w tym zakresie, skutkująca wciąż wysokim obciążeniem budżetu płatnika publicznego z tytułu refundacji leku, jest nieadekwatna do uzyskiwanych efektów terapii.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Tolterodyna (Uroflow®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2009	Pozytywna warunkowo	Leczenie chorych z OAB	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych tolterodyny (Uroflow®) w leczeniu chorych z OAB, w ramach wykazu leków refundowanych. Warunkiem jest jednak utworzenie wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu (G04BD grupa farmakoterapeutyczna: leki działające rozkurczowo na drogi moczowe), z odpłatnością 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Tolterodyna jest skutecznym lekiem stosowanym w OAB, o podobnym profilu klinicznym do innych preparatów stosowanych w tym wskazaniu, wobec czego powinna być finansowana ze środków publicznych na podobnych zasadach.</p>
Daryfenacyna (Emselex®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2008	Negatywna	Leczenie dorosłych chorych z OAB, którzy wymagają farmakologicznego leczenia (chorych z nagłym nietrzymaniem moczu w stanie ciężkim).	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie darifenacyny (Emselex®) ze środków publicznych z poziomem odpłatności 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> w przeprowadzonych badaniach klinicznych darifenacyna wykazała porównywalną skuteczność w leczeniu nadreaktywnego pęcherza do innego leku antymuskarynowego – oksybutyniny, dla której miesięczny koszt leczenia jest niższy. Po wprowadzeniu darifenacyny na listę leków refundowanych z 50% odpłatnością i przy utrzymaniu obecnej ceny była by ona droższa niż leki alternatywne zarówno dla pacjenta jak i dla płatnika</p>

---

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych dotyczących leczenia oraz rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [39] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [48] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W dokumentach tych wskazano, że terapię u chorych z objawami OAB rozpoczyna się od wprowadzenia zmian w stylu życia oraz zastosowania terapii behawioralnych (m.in. treningu pęcherza moczowego czy ćwiczeń mięśni dna miednicy).

Terapie lekowe wprowadzane są na dalszym etapie postępowania terapeutycznego i należą do nich przede wszystkim leki antymuskarynowe, do których zalicza się szczególnie leki takie jak: trospium, propiweryna, solifenacyna, tolterodyna, fezoterodyna, darifenacyna oraz oksybutynina. Farmakoterapia powinna trwać co najmniej 6 miesięcy.

Aktualnie w Polsce spośród tych leków w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [30] znajdują się jedynie solifenacyna oraz tolterodyna (dane na temat sposobu ich finansowania w Polsce wskazano w rozdziale 3.7.1.).

Zgodnie z zapisami zawartymi we wniosku refundacyjnym, mirabegron miałby zostać objęty refundacją w II linii farmakoterapii objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

---

---

chorych, po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi, przy czym co najmniej jeden z nich powinien być lekiem o długim czasie półtrwania, dlatego też leki z tej grupy nie stanowią dla niego komparatorów. Ponadto istotnym jest fakt, że mirabegron charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania niż leki antymuskarynowe, w związku z czym, mając na uwadze złożoną etiologię choroby, może stanowić cenną opcję leczenia dla chorych nieodpowiadających na terapię farmakologiczną lekami antymuskarynowymi zastosowanymi w I linii.

Wytyczne kliniczne oraz rekomendacje dotyczące finansowania zawierają również informację o terapii inwazyjnej (m.in. toksyna botulinowa typu A czy neurostymulacja), która jest zalecana u tych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zachowawcze oraz farmakoterapię. Na podstawie tej informacji można wnioskować, że terapia inwazyjna również nie będzie stanowiła komparatora dla mirabegronu, ponieważ powinna być rozważana po wyczerpaniu możliwości leczenia farmakologicznego.

Podsumowując, aktualnie w praktyce klinicznej nie istnieje aktywny komparator dla mirabegronu w analizowanej populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę fakt, że u części chorych leczonych w I linii lekami antymuskarynowymi leczenie to jest nieskuteczne bądź związane z występowaniem działań niepożądanych oraz ze względu na brak opcji farmakoterapii II linii, zasadnym jest wykonanie porównania mirabegronu względem braku leczenia (placebo).

---

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [2] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia HRQoL<sup>26</sup> (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla mirabegronu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (m.in. ocena na podstawie PPIUS<sup>27</sup>, OAB-q<sup>28</sup>, TS-VAS<sup>29</sup>);
- ⊗ odpowiedź na leczenie (m.in. ocena na podstawie PGI-I<sup>30</sup>, GRA<sup>31</sup>);
- ⊗ nasilenie/przebieg choroby (m.in. ocena liczby mikcji, ocena epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

---

<sup>26</sup> HRQoL – ang. *health related quality of life* – jakość życia zależna od zdrowia

<sup>27</sup> PPIUS – ang. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* – skala intensywności parcia naglącego

<sup>28</sup> OAB-Q – ang. *overactive bladder questionnaire* - kwestionariusz oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego

<sup>29</sup> TS-VAS – ang. *Treatment Satisfaction-Visual Analog Scale* – wizualna skala analogowa dotycząca oceny satysfakcji chorego z leczenia

<sup>30</sup> PGI-I – ang. *Patient Global Impression of Improvement* – skala dotycząca oceny odpowiedzi na leczenie przez chorego

<sup>31</sup> GRA – ang. *Global Response Assessment* – ogólna ocena odpowiedzi

---

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie poprawy jakości życia chorych) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT [2] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [2] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [2] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [2]. *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [39] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [19].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo mirabegronu z placebo (brakiem leczenia) w populacji chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [2] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [19]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi;
- ⊗ **interwencja:** mirabegron w dawce 50 mg/dobę, w postaci tabletek doustnych<sup>32</sup>;
- ⊗ **komparatory:**
  - ⊗ **placebo (brak leczenia);**
  - ⊗ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory;
  - ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych;
  - ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: jakość życia; odpowiedź kliniczna; ocena nasilenia objawów OAB; profil bezpieczeństwa.
- ⊗ **metodyka:**
  - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez

---

<sup>32</sup> zalecana dawka MIR zgodnie z ChPL Betmiga® wynosi 50 mg/dobę. U niektórych chorych z zaburzeniami wątroby i nerek zaleca się zastosowanie dawki 25 mg/dobę – w przypadku odnalezienia badań w takiej podgrupie dla MIR w dawce 25 mg/dobę, będą one włączane do analizy



metaanaliz);

- **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla mirabegronu stosowanego w dawce 50 mg w porównaniu z placebo istnieją badania randomizowane, na podstawie których możliwe będzie przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranego komparatora, tj. placebo (braku leczenia). Należy przy tym podkreślić, że uczestnikami zidentyfikowanych badań są najczęściej zarówno chorzy leczeni, jak i nieleczeni uprzednio lekami antymuskarynowymi. W związku z tym zidentyfikowane badania zostaną poddane szczegółowej analizie mającej na celu wyodrębnienie wyników skuteczności w populacji docelowej, tj. u chorych poddanych uprzednio terapii lekami antymuskarynowymi.

Analiza bezpieczeństwa zostanie natomiast przeprowadzona dla populacji bez względu na stosowane uprzednio leczenie. Takie podejście umożliwi konstrukcja zidentyfikowanych badań randomizowanych, w których uwzględniono wstępny okres badania (tzw. *run-in*). Pozwala ona bowiem przyjąć założenie, iż wcześniejsza terapia lekami antymuskarynowymi nie ma wpływu na częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii mirabegronem.

Wstępny przegląd badań wykazał ponadto, że możliwe jest przedstawienie wyników skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa w oparciu o duże, jednoramienne badania obserwacyjne, w których większość chorych była uprzednio leczona lekami antymuskarynowymi, bądź autorzy przedstawiają poszczególne wyniki w takiej podgrupie chorych.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

---

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>33</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

---

<sup>33</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron) w leczeniu II linii terapii farmakologicznej chorych z objawami OAB, leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Betmiga<sup>®</sup> względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [48] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [39].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY<sup>34</sup> ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie opracowany model uwzględniający dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR<sup>35</sup>, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

---

<sup>34</sup> QALY (ang. *Quality-Adjusted Life Year*) – liczba lat życia skorygowana jego jakością

<sup>35</sup> ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*) – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów

---

### 8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w leczeniu II linii terapii farmakologicznej chorych z objawami OAB, leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Betmiga® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych mirabegronu w przedstawionym wskazaniu.

---

## 9. Załączniki

### 9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 5.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1

Źródło: opracowanie własne

---

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne polskich oraz zagranicznych organizacji .....	28
<b>Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Betmiga® .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 3. Rekomendacje finansowe zagranicznych organizacji dla mirabegronu stosowanego w leczeniu OAB .....</b>	<b>50</b>
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT w leczeniu OAB .....	54
Tabela 5. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	67

---

## 11. Bibliografia

1. ACP 2014, Qaseem A., Dallas P., Forcie M.A. i in., *Nonsurgical Management of Urinary Incontinence in Women: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians*, Ann Intern Med 2014, 161: 429-440
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
3. AUA/SUFU 2014, Gormley A., Lightner D., Burgio K., i in., *Diagnosis And Treatment Of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) In Adults: Aua/Sufu Guideline*, (data dostępu 08.02.2014)
4. Baranowski W., Borkowski A., Radziszewski T., Rechberger T. *List otwarty do Ministra Zdrowia z dnia 9 lutego 2012 r.*
5. CADTH 2014, MIRABEGRON (Myrbetriq – Astellas Pharma Canada Inc.) Indication: Overactive Bladder Recommendation, CDEC Meeting - October 15, 2014
6. Caremel R., Loutochin O., Corcos J., *What do we know and not know about mirabegron, a novel  $\beta_3$  agonist, in the treatment of overactive bladder?* Int Urogynecol J. 2014 Feb;25(2):165-70
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002388/WC500137309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf) (data dostępu 15.06.2018)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego BOTOX® [https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/botox50\\_spc\\_0.pdf](https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/botox50_spc_0.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ditropan®, [http://leki.urpl.gov.pl/files/18\\_Ditropan\\_tabl\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Ditropan_tabl_5.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Emselex®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000554/WC500026900.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000554/WC500026900.pdf) (data dostępu 13.06.2018)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Titlodine®, [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Titlodine.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Titlodine.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Toviaz®, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170706138381/anx\\_138381\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170706138381/anx_138381_pl.pdf) (data dostępu 11.06.2018)

- 
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare®, [http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare\\_10.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare_10.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
  14. CUA 2017, Corcos J., Przydacz M., Campeau L. i in., *CUA guideline on adult overactive bladder*, *Can Urol Assoc J* 2017; 11(5): E142-73
  15. Dane od Zamawiającego, Dane sprzedażowe IMS Health
  16. Dane refundacyjne NFZ, od listopada 2017 do lutego 2018, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu 11.06.2018.)
  17. EAU 2017, Burkhard F.C., Bosch J.L.H.R, Cruz F. i in. *EAU Guidelines on Urinary Incontinence*, *Eur Urol* 2018, <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/> (data dostępu 14.06.2018 r)
  18. Haute Autorité Santé, Transparency Committee, *BETMIGA 25 mg, prolonged-release tablet B/30 (CIP: 34 009 273 182-5 2)*, *BETMIGA 50 mg, prolonged-release tablet B/30 (CIP: 34 009 273 183-1 3)*, 2014
  19. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 11.06.2018)
  20. Huang S.-T., *Could Overactive Bladder be a Progressive Disease? - Review of Longitudinal Epidemiologic Studies*. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 3(Suppl 1):15-16
  21. Jayarajan J, Radomski SB., Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life, *Res Rep Urol*. 2013 Dec 6;6:1-16. eCollection 2013.
  22. Kim S.Y., Bang W. i Choi H.G., *Analysis of the prevalence of and factors associated with overactive bladder in adult Korean women*, *PLoS One*. 2017; 12(9): 1-14;
  23. Marinkovic S.P.,Rovner E.S., Rovner E.S., Moldwin R.M., i in., *The management of overactive bladder syndrome*, *BMJ*.2012 Apr 17;344:e2365
  24. NHS 2017, *The Management of Over Active Bladder Syndrome*, Oxfordshire Clinical Commissioning Group, <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/urology/the-management-of-over-active-bladder-syndrome.pdf> (data dostępu 11.06.2018)
  25. NICE 2013, *Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder*, Issued: June 2013, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta290> (data dostępu 13.06.2018)
-



- 
26. NICE 2013, *Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women*, Issued: September 2013
  27. NICE 2017, *Managing overactive bladder in women*, 1-10
  28. Notte S.M., Marshall T.S., Lee M., i in., *Content validity and test-retest reliability of patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) for overactive bladder*, BMC Urology 2012, 12:26
  29. Nowakowski Ł., Kulik-Rechberger B., Wróbel A., Rechberger T., *Pęcherz nadreaktywny – nowe spojrzenie na etiopatogenezę idiopatycznej postaci tego schorzenia*, Ginekol Pol. 2012, 83:844-848
  30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r., [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia.pdf/69f3090b-5d7f-67df-292c-7d6843e424e0](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia.pdf/69f3090b-5d7f-67df-292c-7d6843e424e0) (data dostępu: 15.06.2018)
  31. Osman N.I., Chapple C.R., *Overactive bladder syndrome: Current pathophysiological concepts and therapeutic approaches*, Arab Journal of Urology (2013) 11, 313–318
  32. Pertyński T., Wilamowska A., *Pęcherz nadreaktywny w wieku menopauzalnym kobiety – ocena zastosowania leków antymuskarynowych*, Przegląd Menopauzalny 2007; 3: 145–149
  33. PTU 2010, Radziszewski P. *Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu*. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2010
  34. Radziszewski P., Gugąła A., Majewski M., i in., *Pęcherz nadreaktywny*, Przew Lek 2007; 10: 61-67
  35. Raport Uroconti, pod auspicjami World Federation of Incontinent Patients. *Sytuacja chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego w Polsce*, 2014. [http://uroconti.pl/userfiles/file/Zespol\\_pecherza\\_nadreaktywnego\\_-\\_sytuacja\\_pacjentow\\_w\\_Polsce.pdf](http://uroconti.pl/userfiles/file/Zespol_pecherza_nadreaktywnego_-_sytuacja_pacjentow_w_Polsce.pdf) (data dostępu 13.06.2018)
  36. Raport Uroconti, pod auspicjami World Federation of Incontinent Patients. *Sytuacja chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego w Polsce*, 2014. [http://uroconti.pl/userfiles/file/Zespol\\_pecherza\\_nadreaktywnego\\_-\\_sytuacja\\_pacjentow\\_w\\_Polsce.pdf](http://uroconti.pl/userfiles/file/Zespol_pecherza_nadreaktywnego_-_sytuacja_pacjentow_w_Polsce.pdf) (data dostępu 13.06.2018)
-

- 
37. *Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 244/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825; Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894; we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.*  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/221/REK/RP\\_244\\_2014\\_betmiga.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/221/REK/RP_244_2014_betmiga.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
38. *Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. oraz Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego.*  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/122/REK/RP\\_7\\_2016\\_vesicare.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/122/REK/RP_7_2016_vesicare.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
39. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
40. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie*
41. Sanford M., *Mirabegron: A Review of Its Use in Patients with Overactive Bladder Syndrome*, *Drugs* 2013, 73 (11): 1213-1225
42. SMC 2013, *Mirabegron 25mg and 50mg prolonged-release tablets (Betmiga®)*,  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/862\\_13\\_mirabegron\\_Betmiga/mirabegron\\_Betmiga](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/862_13_mirabegron_Betmiga/mirabegron_Betmiga) (data dostępu 11.06.2018)
43. SOGC 2012, *Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy*, *Clinical Practise Guideline* 2012, 283: 1-10
44. SOGC 2017, *Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy – An Addendum*, *Clinical Practise Guideline* 2017, 353: 1-9
45. *Stanowisko nr 29/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie finansowania wodorowinianu tolterodyny (Uroflow®) w leczeniu objawowym nadreaktywnego pęcherza*
-

---

moczowego, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_29\\_10\\_26\\_2009\\_tolterodyna\\_Uroflow.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_29_10_26_2009_tolterodyna_Uroflow.pdf) (data dostępu 14.06.2018)

46. Stanowisko nr 49/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania solifenacyny (Vesicare<sup>®</sup>) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_49\\_14\\_2009\\_bursztynian\\_solifenacyny\\_Vesicare.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_49_14_2009_bursztynian_solifenacyny_Vesicare.pdf) (data dostępu 12.06.2018)
  47. Uchwała nr 25/07/008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych Darifenacyny (Emselex<sup>®</sup>) w leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Uchwala\\_RK\\_AOTM\\_25\\_07\\_2008\\_deryfenecyna\\_Emselex.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Uchwala_RK_AOTM_25_07_2008_deryfenecyna_Emselex.pdf) (data dostępu 11.06.2018)
  48. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
  49. Wroński S., Radziszewski P., Lewczak D., *Pęcherz nadreaktywny i nagłaćce nietrzymanie moczu – choroba jednostki czy choroba społeczeństwa*. Etiologia i leczenie, Przegląd Urologiczny 2010/5 (63)
  50. Zespół Ekspertów 2010, Radziszewski P., Baranowski W., Nowak-Markwitz E., i in., *Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym*, Ginekol Pol. 2010, 81, 789-793
  51. Zespół Ekspertów 2014, Radziszewski P., Baranowski W., Radowicki S., i in., *Zalecenia Zespołu Ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych*, Przegląd Urologiczny 2014/2 (84), Suplement
-