

Analiza efektywności klinicznej
dla produktu leczniczego
VESOXX[®] (oksybutynina
dopęcherzowa) w leczeniu
neurogennej nadreaktywności
wypieracza wśród dzieci w wieku
od 6 do 18 lat z uszkodzeniem
lub rozszczepieniem kręgosłupa
(spina bifida)

Kraków, czerwiec 2023

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	9
1. Metodyka	13
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	13
1.2. Pytanie kliniczne.....	14
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	14
1.4. Metody identyfikacji badań.....	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	19
1.6. Ocena jakości danych	19
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	19
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	20
1.7. Analiza statystyczna	21
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	27
3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji dla oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1%.....	27
3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji dla toksyny botulinowej typu A	27
3.2. Wyniki wyszukiwania publikacji dla leczenia chirurgicznego	27
4. Rys historyczny i wprowadzenie	29
5. Analiza efektywności klinicznej chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wy pieracza, wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida)	30
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	30
5.2. Skuteczność kliniczna	30
5.2.1. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego	31
5.2.2. Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wy pieracza wynosiła poniżej 40 cm H ₂ O	32
5.2.3. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu.....	32
5.2.4. Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR).....	32
5.3. Jakość życia.....	33
5.4. Bezpieczeństwo.....	33
6. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wy pieracza, wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida).....	34
6.1. Wyniki wyszukiwania i charakterystyka badań	34
6.2. Skuteczność kliniczna	37
6.2.1. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego.....	37
6.2.1. Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wy pieracza wynosiła poniżej 40 cm H ₂ O.....	39

6.2.2.	Poprawa w zakresie nietrzymania moczu.....	40
6.2.3.	Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR).....	42
6.2.4.	Czas trwania skutecznego leczenia.....	42
6.2.5.	Jakość życia.....	43
6.2.6.	Bezpieczeństwo.....	43
7.	Analiza efektywności klinicznej augmentacji pęcherza w leczeniu dzieci z nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida)	47
7.1.	Wyniki wyszukiwania i charakterystyka badań	47
7.2.	Skuteczność kliniczna	47
7.2.1.	Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego.....	47
7.2.1.	Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wywieracza wynosiła poniżej 40 cm H ₂ O.....	48
7.2.2.	Poprawa w zakresie nietrzymania moczu.....	48
7.3.	Jakość życia.....	48
8.	Porównanie efektywności klinicznej Vesoxx® i toksyny botulinowej typu A w leczeniu neurogennej nadreaktywności wywieracza u dzieci z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida).....	50
8.1.	Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych	50
8.2.	Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej VESOXX® oraz toksyny botulinowej typu A w populacji dzieci.....	54
9.	Porównanie efektywności klinicznej Vesoxx® i leczenia chirurgicznego w leczeniu neurogennej nadreaktywności wywieracza u osób z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)	56
9.1.	Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych	56
9.2.	Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej chlorowodorku oksybutyniny w stężeniu 0,1% oraz leczenia chirurgicznego	59
10.	Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w pęcherzu neurogennym	60
10.1.1.	Wyniki wyszukiwania.....	60
10.1.2.	Skuteczność kliniczna.....	65
	Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego.....	65
	Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wywieracza wynosiła poniżej 40 cm H ₂ O	68
	Poprawa w zakresie nietrzymania moczu	68
	Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR)	70
10.1.3.	Jakość życia.....	70
10.1.4.	Bezpieczeństwo.....	70
10.2.	Efektywność kliniczna chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w populacji dorosłych z pęcherzem neurogennym	73
10.2.1.	Skuteczność kliniczna.....	78
	Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego.....	78
	Ryzyko uszkodzenia nerek	79
	Poprawa w zakresie nietrzymania moczu	80
10.2.2.	Jakość życia.....	81
10.2.3.	Bezpieczeństwo.....	82
11.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	84
11.1.	Cel.....	84
11.2.	Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	84
11.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL VESOXX®	84
11.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO i URPL.....	86
12.	Ograniczenia	87

12.1. Ograniczenia dostępnych danych.....	87
12.2. Ograniczenia analizy.....	87
13. Wnioski końcowe.....	88
14. Dyskusja	89
14.1. Wyszukiwanie.....	89
14.2. Wybór komparatora.....	89
14.3. Wiarygodność zewnętrzna	90
14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	91
15. Załączniki	92
15.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji	92
15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora	92
15.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	94
15.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy głównej.....	97
15.5. Odległe wyniki leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo – <i>Humblet 2015</i> 117	
16.1. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej	118
16.2. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	122
17. Piśmiennictwo	125
17.1. Metodyka	125
17.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	125
17.3. Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla VESOXX®	126
17.4. Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla BTX-A.....	126
17.1. Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla augmentacji pęcherza	126
17.2. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....	127
17.3. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa oksybutyniny dopęcherzowej.....	128
17.4. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla OXYins	128
17.5. Publikacje wykluczone z przeglądu dla BTX-A.....	129
17.6. Publikacje wykluczone z przeglądu dla leczenia chirurgicznego	130
18. Spis tabel	133
19. Spis wykresów	135

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	FARCO-PHARMA GmbH	Gereonsmühlengasse 1-11 50670 Köln Niemcy
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Czerwiec 2023	

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę FARCO-PHARMA GmbH.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Ac	Leczenie antycholinergiczne
AMSTAR	ang. Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Bd	Brak danych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BTX-A	Toksyna botulinowa typu A
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIC	Czyste, okresowe cewnikowanie/samocewnikowanie (ang. <i>clean intermittent catheterization</i>)
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Analiza FAS (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICIQ-SF	Kwestionariusz służący do oceny nasilenia objawów nietrzymania moczu (ang. <i>International Consultation on Incontinence Questionnaire .- Short Form</i>)
IS	Istotny statystycznie
iQoL	Skala jakości życia dla pacjentów z nietrzymaniem moczu (ang. <i>incontinence quality of life</i>)

IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
K	Kobiety
M	Mężczyźni
MCC	Rozszczepienie kręgosłupa (ang. <i>myelomeningocele</i>)
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
Mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
N	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NS	Nieistotne statystycznie
ins	Podanie dopęcherzowe (ang. <i>intravesical</i>)
OL	Badanie otwarte (ang. <i>open label</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
oral	Podanie doustne (ang. <i>oral</i>)
OXY	Chlorowodorek oksybutyniny (ang. <i>oxybutinine hydrochloride</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PL	Program Lekowy
PP	Analiza zgodna z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol analysis</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SAE	Poważne działania niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SB	Rozszczepienie kręgosłupa (ang. <i>spina bifida</i>)
SCI	Uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord injury</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TEAE	Działania niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>)
VUR	Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (ang. <i>vesicoureteral reflux</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego VESOXX® (substancja czynna: chlorowodorek oksybutyniny podawany dopęcherzowo w stężeniu 0,1%; OXYins 0,1%) z wybranymi komparatorami tj. iniekcją toksyny botulinowej typu A oraz leczeniem chirurgicznym polegającym na powiększeniu pęcherza moczowego (augmentacja fragmentem jelitem, autoaugmentacja) w leczeniu dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Populacja docelowa wskazana we wniosku odpowiada populacji wskazanej w proponowanym programie lekowym dla VESOXX®.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy FARCO-PHARMA GmbH.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego VESOXX®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej leczenia neurogennej nadreaktywności wywieracza o podłożu neurogennym. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych opracowań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via OVID), Embase (via OVID) i Cochrane Library. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15.05.2023 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne – **Guerra 2008** oraz **Shen 2022** częściowo spełniające kryteria włączenia, co zdefiniowanej populacji i interwencji/komparatora, dotyczący efektywności klinicznej oksybutyniny dopęcherzowej w leczeniu dzieci z pęcherzem neurogennym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym VESOXX® z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji. Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej **Buyse 1995** przedstawiające efektywność kliniczną VESOXX® w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*).

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównujących efektywność kliniczną VESOXX® z wybranymi komparatorami przeprowadzono dodatkowe, oddzielne przeglądy dla komparatorów, uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia.

Wynikiem czego było odnalezienie 9 prospektywnych badań klinicznych (*Schulte-Bauklah 2002, Riccobona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023*) oceniających efektywność kliniczną BTX-A w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). W przypadku drugiego komparatora tj. leczenia

chirurgicznego nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność leczenia chirurgicznego w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). W trakcie procesu selekcji odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne - *Chartier-Kastler 2000* oceniające skuteczność leczenia chirurgicznego w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej (populacja dorosłych). Zdecydowano się przedstawić niniejsze wyniki.

Dodatkowo zidentyfikowano łącznie 27 publikacji prezentujących wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo (niepełniające kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną populację lub interwencję) w leczeniu pęcherza neurogennego o zróżnicowanej etiologii.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: VESOXX® (OXYins w stężeniu 0,1%)

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® w populacji dzieci wskazuje, iż leczenie OXYins przez okres 4 miesięcy prowadzi do:

- istotnej statystycznie poprawy wybranych parametrów badania urodynamicznego w tym: zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego (+48%), poprawy podatności pęcherza (+355%), redukcji ciśnienia wywieracza pod koniec fazy wypełniania (-56%);
- znaczącej poprawy w zakresie nietrzymania moczu u wszystkich chorych, w tym osiągnięcia suchości socjalnej wśród 77% chorych, uprzednio nieskutecznie leczonych doustną OXY oraz pacjentów uprzednio nieleczonych.

W porównaniu do ogólnoustrojowego podania OXY, dopęcherzowe zastosowanie interwencji wiąże się z zmniejszonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, o bardziej łagodnym nasileniu.

Wyniki badania *Humblet 2015* przedstawiającego wyniki kontynuacji obserwacji chorych z badania *Buyse 1995*, wskazują, iż długoterminowe stosowanie OXYins skutecznie zwiększa pojemność pęcherza i redukuje ciśnienie w pęcherzu, redukując ryzyko wystąpienia odpływu pęcherzowo-moczowego, a tym samym ryzyko uszkodzenia nerek. Wyniki długookresowego leczenia OXYins, wskazują, iż długotrwałe leczenie OXYins jest dobrze tolerowane.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: BTX-A

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla toksyny botulinowej typu A® w populacji dzieci wskazuje, iż pojedyncza iniekcja BTX-A związana jest z uzyskaniem:

- istotnej statystycznie poprawy wybranych parametrów badania urodynamicznego w tym: 1) zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego wynoszącej od +13% do 163% w zależności od czasu obserwacji, 2) poprawy podatności pęcherza wynoszącej od +10% do +324% w zależności od czasu obserwacji, 3) redukcji maksymalnego ciśnienia wywieracza wynoszącej od -22,1% do -53%, w zależności od okresu obserwacji;
- jakiegokolwiek poprawy w zakresie nietrzymania moczu. Odsetek chorych u których odnotowano wystąpienie suchości socjalnej wynosił od 3,3% do 97%, w zależności od badania. Podanie BTX-A wiąże się również z istotną redukcją dziennej liczby epizodów nietrzymania oraz istotnym zwiększeniem objętości moczu podczas porannego cewnikowania.
- Redukcją liczby przypadków/ stopnia ciężkości odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR).

Ponadto, powtórne podanie BTX-A prowadzi do uzyskania podobnych efektów terapeutycznych jak w przypadku I iniekcji.

Wyniki przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa terapii BTX-A wskazują, na znikomą liczbę poważnych komplikacji związaną z samą iniekcją BTX-A. Wydaje się że część danych może być nieraportowana. Najczęściej autorzy badań opisywali przypadki zakażeń dróg moczowych.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: leczenie chirurgiczne

Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują, że augmentacja pęcherza związana jest z uzyskaniem:

- istotnej statystycznie poprawy w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego w tym: zwiększenia maksymalnej pojemności pęcherza moczowego (+191%; $p < 0,05$) oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza na koniec fazy wypełniania (-72%; $p < 0,05$);
- poprawy w zakresie nietrzymania moczu u 88,2% chorych, w tym uzyskaniu suchości socjalnej u 71% pacjentów;

Leczeniu chirurgicznemu towarzyszy występowanie powikłań pooperacyjnych. W ramach wczesnych powikłań raportowano przypadki inercji jelita cienkiego (11,8% chorych), zakażeń układu moczowego (29% chorych). Powikłania odległe obejmowały jeden przypadek ostrego, nawracającego odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej VESOXX® i BTX-A

Ze względu na istnienie dużej heterogeniczności klinicznej odstąpiło od wnioskowania porównawczego. W obu porównywanych grupach zastosowane leczenie związane było z istotną poprawą w zakresie parametrów badania urodynamicznego w tym maksymalnej pojemności pęcherza, redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza jak również wzrostem podatności pęcherza. Obie terapie są również skuteczne w redukcji liczby epizodów nietrzymania moczu, prowadząc do uzyskania suchości socjalnej u dużej części chorych, przy czym należy zaznaczyć, iż wyjściowo większość chorych z grupy BTX-A przed włączeniem do badania doświadczała ciężkiej inkontynencji. Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa obu technologii nie została przeprowadzona, biorąc pod uwagę, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/ leczenie inwazyjne) raportowane zdarzenia miały odmienny charakter.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej VESOXX® i leczenia chirurgicznego

Biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność kliniczną badań odstąpiło od wnioskowania porównawczego. Wyniki włączonych badań, wskazują, iż zarówno VESOXX® jak również leczenie chirurgiczne stanowią skuteczną opcję terapeutyczną we wnioskowanej populacji. W badaniach dla obu interwencji zaraportowano istotną poprawę w zakresie parametrów badania urodynamicznego w tym maksymalnej pojemności pęcherza, redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza jak również wzrostem podatności pęcherza. Obie terapie związane były również z istotną poprawą w zakresie nietrzymania moczu. Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa obu technologii nie została przeprowadzona, biorąc pod uwagę, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/ leczenie chirurgiczne) raportowane zdarzenia miały odmienny charakter. Jednakże, na podstawie zgromadzonych danych można stwierdzić, iż leczenie chirurgiczne niesie za sobą ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań (w tym tych wymagających wydłużenia czasu hospitalizacji, konieczności reoperacji), czego nie doświadczają chorzy stosujący OXYins.

Dodatkowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo

Przeprowadzona dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii OXYins wskazuje, iż leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny stanowi dobrą alternatywę dla chorych z pęcherzem neurogennym, u których brak jest skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym (w tym oksybutyniny). Leczenie to prowadzi do istotnego zwiększenia pojemności pęcherza moczowego, redukuje maksymalne ciśnienie wypieracza oraz poprawia podatność pęcherza. Wielkość uzyskiwanych zmian jest zróżnicowana i zależy od dawki, stanu wyjściowego chorego oraz okresu trwania leczenia. Ponadto, podanie OXYins prowadzi do poprawy w zakresie nietrzymania moczu, pozwalając na uzyskanie suchości socjalnej u większości chorych. W przypadku chorych, u których występuje odpływ pęcherzowo-moczowodowy zastosowanie OXYins związane jest z redukcją jego stopnia ciężkości. Profil bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo został dobrze określony, wskazują, iż częstość występowania oraz stopień nasilenia działań niepożądanych charakterystycznych dla leków antycholinergicznym jest niższa niż po podaniu doustnym podaniu oksybutyniny.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy VESOXX® jest lekiem o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa. Nie odnaleziono nowych alertów dotyczących bezpieczeństwa leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo.

Wnioski

Neurogenna nadreaktywność wypieracza u chorych z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa stanowi poważny problem zdrowotny. Zburzenia czynności dolnych dróg moczowych są bezpośrednią przyczyną rozwoju przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa. Celem leczenia jest uzyskanie niskociśnieniowego pęcherza oraz zapobieganie zaleganiu moczu w dolnych partiach dróg moczowych, gdyż wysokie ciśnienia w pęcherzu predysponuje do uszkodzenia górnych partii układu moczowego w tym nerek.

W opinii ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem tego schorzenia, w Polsce nadal brakuje dostępu do mniej inwazyjnych, skutecznych i w pełni finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych. Skutkuje to koniecznością poddania chorych leczeniu chirurgicznemu, niosącemu za sobą ryzyko komplikacji, dla którego nadal brakuje wiarygodnych dowodów potwierdzających jego odległą skuteczność.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu dla VESOXX® wskazują, iż jest to opcja o udowodnionej skuteczności w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza u pacjentów z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (*spina bifida*), którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą przerywanego cewnikowania. Leczenie OXYis prowadzi do istotnej poprawy pojemności oraz podatności pęcherza moczowego, ponadto redukuje ciśnienie wypieracza, przez co zmniejsza ryzyko występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego, stanowiącego jeden z czynników ryzyka późniejszego uszkodzenia nerek. Skuteczność ta jest obserwowana zarówno u dzieci jak i dorosłych. Wzrost pojemności pęcherza pozytywnie koreluje z poprawą w zakresie nietrzymania moczu, pozwalając u części chorych uzyskać suchość socjalną. Wszystkie powyższe efekty leczenia przekładają się na wysoki stopień satysfakcji z leczenia oraz poprawę jakości życia chorych. Ponadto, leczenie OXYis jest dobrze tolerowane. W porównaniu do doustnej OXY podanie miejscowe związane jest z niższą częstością oraz ciężkością obserwowanych AE.

Finansowanie VESOXX® zapewni chorym dostęp do skutecznej i nieinwazyjnej opcji terapeutycznej zwiększając wachlarz możliwości w zakresie dostępnych opcji terapeutycznych w tej szczególnie potrzebującej grupie chorych.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie.

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego VESOXX® (substancja czynna: chlorowodorek oksybutyniny w stężeniu 0,1% podawany dopęcherzowo) stosowany w monoterapii z wybranymi komparatorami, stanowiącym obecnie praktykę kliniczną tj. iniekcjami toksyny botulinowej typu A oraz leczeniem chirurgicznym mającym na celu powiększenie pojemności pęcherza moczowego (augmentacja pęcherza fragmentem jelita, autoaugmentacja) u dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.. Populacja wnioskowana jest zgodna z zapisami proponowanego Programu Lekowego dla produktu leczniczego VESOXX®.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy FARCO-PHARMA GmbH.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego – analiza główna (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (<i>spina bifida</i>), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza,	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych*	
Interwencja	Chlorowodorek oksybutyniny w stężeniu 0,1% podawany dopęcherzowo (dawkowanie ustalone indywidualnie, zgodnie z CHPL) w monoterapii	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (w tym: elektromotoryczne wspomaganie podanie OXYins)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) - podawana do mięśnia wypieracza – w dawce do 12 IU/kg masy ciała (max. dawka 360 U) Leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja pęcherza fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja) 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia w tym: elektromotoryczne wspomaganie podanie BTX-A oraz leczenie chirurgiczne w „asycie robota”
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna** : <ul style="list-style-type: none"> Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego; Odsetek chorych u których ciśnienie wypieracza wynosiło poniżej 40 cm H₂O Poprawa w zakresie nietrzymania moczu; Odpływ pęcherzowo-moczowodowy; Jakość życia; Bezpieczeństwo 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT; Prospektywne badania kliniczne 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Jezyk	Angielski, Polski	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*zgodnie z zapisami proponowanego Programu Lekowego dla produktu leczniczego VESOXX®; ** co najmniej jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną OXYins z wybranymi komparatorami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Buyse 1995* (wyniki dla tej grupy chorych opisano w publikacjach: *Buyse 1995*, *Buyse 1998* oraz *Humblet 2015*) oceniające efektywność kliniczną chlorowodorku oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1% dzieciom z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (NDO), powstałą w wyniku uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) kontrolujących opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznyc.

Zatem, zgodnie z schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [1] przeprowadzono dwa oddzielnie przeglądy systematyczne celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Kryteria włączenia do dodatkowych przeglądów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS) – toksyna botulinowa typu A

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych*	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) - podawana do mięśnia wywieracza – w dawce do 12 IU/kg masy ciała (max. dawka 360 U)	BTX-A podawany z użyciem techniki EMDA (elektromotoryczna dystrybucja leku)
Komparator/y	<ul style="list-style-type: none"> Jakikolwiek/brak 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna**: <ul style="list-style-type: none"> Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego; Odsetek chorych u których ciśnienie wywieracza wynosiło poniżej 40 cm H₂O Poprawa w zakresie nietrzymania moczu; Odpływ pęcherzowo-moczowodowy; Jakość życia; Bezpieczeństwo 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT, Prospektywne badania kliniczne 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia (w tym badania retrospektywne)
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Język	Angielski, polski	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*populacja określona w ramach proponowanego Programu Lekowego dla produktu leczniczego VESOXX®, włączeniu do przeglądu w pierwszej kolejności podlegały badania w których populacja badana w całości pokrywała się z populacją docelową zawartą we wniosku, w przypadku gdy dla którejś z subpopulacji np. *spina bifida* brak było badań obejmujących wyłącznie chorych ze *spina bifida* dopuszczono możliwość włączenia danych dla szerszej grupy (zawierającej chorych z SB); ** co najmniej jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności

Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS) – leczenie chirurgiczne (augmentacja pęcherza fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych*	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja	Leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia w tym leczenie chirurgiczne w „asystie robota”
Komparator/y	<ul style="list-style-type: none"> Jakikolwiek/brak 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna**: <ul style="list-style-type: none"> Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego; Poprawa w zakresie nietrzymania moczu; Odsetek chorych, u których ciśnienie wywieracza wynosiło poniżej 40 cm H₂O Odpływ pęcherzowo-moczowodowy; Jakość życia; Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne) 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne; Prospektywne badania kliniczne; 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Język	Angielski, polski	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*zgodnie z zapisami proponowanego Programu Lekowego dla produktu leczniczego VESOXX®, ** co najmniej jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności

Do **dotychczasowej analizy efektywności klinicznej** chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo włączono badania w populacji chorych z pęcherzem neurogennym/ podatnością pęcherza o zróżnicowanej etiologii, w których oceniano efektywność kliniczną oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w innych niż zarejestrowana dla VESOXX® stężeniach leku. Wyniki tych prac zaprezentowano w Rozdziale 10.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy VESOXX®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez OVID;
 - EMBASE przez OVID;
 - Cochrane Library przez OVID.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez OVID), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziale 15.1 oraz 15.2. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 16.05.2023 r.

Selekcja

Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo poprzez: (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (██████████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez OVID*
 - *Cochrane Library (przez OVID)*
 - *EMBASE przez OVID;*
- serwisy internetowe:
 - *EMA (European Medicine Agency);*
 - *FDA (Food and Drug Administration);*
 - *URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).*
- rejestry badań klinicznych:
 - *www.clinicaltrials.gov.*
 - *www.clinicaltrialsregister.eu.*

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo spełniających kryteria włączenia doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy danych przedstawiono w rozdziale 15.1 oraz 15.2. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 16.05.2023 r.

Selekcja

Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo poprzez: (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej

() Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappą wynosi 1).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: *VESOXX or intravesical oxybutinin*.

Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem

na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono również przy zastosowaniu skali do oceny serii przypadków opracowanej przez *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* [12]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*).

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza statystyczna

Ze względu na charakter odnalezionych prac (badania bez grupy kontrolnej) nie było możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych pozwalających na statystyczną ocenę przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. Ze względu na brak grup kontrolnych w badaniach nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. W związku z powyższym wnioski porównawcze w analizie klinicznej mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy).

W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach (lub obliczano) odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy; jeżeli było to możliwe – z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku wyników ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem baseline.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [13]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne Guerra 2008 [14] oraz Shen 2022 [15] spełniające kryteria włączenia do analizy w zakresie zbliżonej do zdefiniowanej populacji (pęcherz neurogenny) i interwencji (chlorowoderek oksybutyniny podawany dopęcherzowo).

Tabela 1. Podsumowanie metodyki oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Guerra 2008 [14]	<p>Cel: ocena efektywności i bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji dzieci z neurogennym pęcherzem, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: bazy MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Scielo, ProQuest, LILACS, biblioteka Cochrane, rejestry protokołów, szara literatura, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials, Controlled-trials)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1961 roku do lipca 2007 roku</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: dzieci poniżej 18 r.ż. z pęcherzem neurogennym o różnicowanej etiologii • Interwencja: oksybutynina podana dopęcherzowo (różne dawki i stężenia) • Komparatory: brak/jakikolwiek • Metodyka: randomizowane lub nierandomizowane badania kontrolne, badania quasi eksperymentalne, serie przypadków bez grupy kontrolnej • Punkty końcowe: pierwszorzędkowy – podatność pęcherza moczowego, drugorzędowe – maksymalna pojemność pęcherza moczowego, ciśnienie wywieracza, przy którym dochodzi do wycieku moczu, nadczynność wywieracza neurogennego, częstotliwość zakażeń dróg moczowych, epizody nietrzymania moczu, działania niepożądane (suchość w ustach, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zaparcia) 	<p>Włączone badania: 8 badań (2 prospektywne, 6 retrospektywnych) obejmujących łącznie 297 pacjentów</p> <p>Wyniki: Podatność pęcherza oceniano tylko w trzech badaniach, średnia zmiana po zastosowaniu chlorowodorku oksybutyniny wynosiła +7,4 oraz +7,5 ml.</p> <p>Uzyskana w wyniku agregacji wyników poszczególnych badań włączonych do przeglądu redukcja maksymalnego ciśnienia wywieracza wynosiła -16,4 cmH₂O (95% CI :-22,8; -10,0).</p> <p>Wielkość poprawy w zakresie nietrzymania moczu wynosiła w zależności od badania od 36% do 83%.</p> <p>W badaniu <i>Buyse 1998</i> nie zaobserwowano zakażeń dróg moczowych związanych z terapią. W badaniu <i>Ferrara 2001</i> zaobserwowano 69% poprawę (70% w doustnym i 68% w dopęcherzowym podaniu), a w badaniu <i>Guerra 2006</i> – 36% poprawę, która nie była jednak istotna statystycznie (p = 0,58).</p>
Podtyp badania w AOTMIT: nd			
Ocena wg AMSTAR-2: niska			

Badanie	Maksymalna pojemność pęcherza [ml]			Średnia % zmiana
	Przed leczeniem	Po leczeniu	Średnia zmiana	
<i>Greenfield 1991</i>	bd	Bd	10-140	11-335
<i>Connor 1994</i>	bd	Bd	bd	41
<i>Kasabian 1994</i>	159,3 (113,4)	246 (128,7)	87 (19,7)	54,4
<i>Kaplinsky 1996</i>	99,7 (85,5)	199,6 (97,3)	100 (25,7)	100,0
<i>Painter 1996</i>	209,0 (103)	282 (148)	73 (28,5)	34,9
<i>Buyse 1998</i>	114 (54,7)	214 (78,1)	100 (25,7)	87,7

	132 (103)	226 (118)	94 (12,7)	71,2
<i>Ferrara 2001</i>				
	200,5 (100,5)	243,6 (119)	43 (10,7)	21,5
<i>Guerra 2006</i>				
Maksymalne ciśnienie wywieracza [cm H ₂ O]				
Badanie	Przed leczeniem	Po leczeniu	Średnia zmiana	Średnia % zmiana
<i>Greenfield 1991</i>	bd	Bd	bd	-33;-66
<i>Connor 1994</i>	bd	Bd	bd	-47
<i>Kasabian 1994</i>	47,3 (22,5)	36,6 (21,4)	-10,7 (6,25)	-22,6
<i>Kaplinsky 1996</i>	60,1 (31,8)	35,6 (20,0)	-24,4 (6,31)	-31
<i>Painter 1996</i>	63,0 (24,0)	56,0 (31,0)	-7 (2,84)	-11,1
<i>Buyse 1998</i>	57,0 (25,6)	30,8 (15,8)	-26,2 (6,75)	-46,0
<i>Ferrara 2001</i>	53,0 (30,0)	34,0 (11,0)	-19,0 (2,4)	-35,8
<i>Guerra 2006</i>	47,7 (25,6)	34,4 (22,9)	-13,3 (3,5)	-29,1
Jakakolwiek odpowiedź w zakresie nietrzymania moczu (zmiana częstości nietrzymania moczu)				
Badanie			Poprawa [%]	
<i>Buyse 1998</i>			61,5	
<i>Connor 1994</i>			61,5	
<i>Greenfield 1991</i>			80	
<i>Guerra 2006</i>			36	
<i>Kaplinsky 1996</i>			81	
<i>Kasabian 1994</i>			83	
<i>Painter 1996</i>			76	
<i>Ferrara 2001</i>			bd	

Wnioski: Zastosowanie oksybutyniny podawanej dopęcherzowo pozwala na zwiększenie maksymalnej pojemności pęcherza oraz zmniejszenia ciśnienia wywieracza u dzieci z pęcherzem neurogennym o różnicowanej etiologii. Ponadto, pomimo iż częstość oraz ciężkość obserwowanych AE charakterystycznych dla oksybutyniny jest wyraźnie niższa, nie oznacza to jednak, że zastosowanie miejscowego podawania dopęcherzowo leku pozwala na całkowite ich wyeliminowanie. Należy zwrócić uwagę, iż jakoś zebranych dowodów klinicznych (badania bez grupy kontrolnej typu

pre/post test, często o charakterze retrospektywnym) jest niska co ogranicza wnioskowanie. Wydaje się iż stosowanie tej postaci leku w przypadku wykazania oporności na doustną terapię oksybutyniną i/lub w przypadku braku tolerancji na doustne podanie oksybutyniny.

Włączone badania: 19 badań klinicznych (w tym dwa badania RCT) łącznie 392 pacjentów.

Wyniki:

Uzyskana w wyniku agregacji wyników poszczególnych badań włączonych do przeglądu wzrost maksymalnej pojemności pęcherza w populacji dzieci wynosił 77,8 ml (95% CI 56,9; 98,7) podczas gdy dorosłych 110,8 ml (95% CI 58,95; 162,7).

Ciśnienie wyperacza przy MBC wykazało poprawę odpowiednio o -18,8 cm H₂O (95% C.I: -26,2: -11,3) u dzieci, -23,2 cm H₂O (95% C.I: -32,6: -13,8) u dorosłych.

Podatność pęcherza wzrosła o 5,8 ml/cm H₂O (95% CI 3,4; 8,1) wśród dzieci.

Średni odsetek chorych u których uzyskano kontynencję/ poprawę zakresie kontynencji wynosił 76,9% oraz 74,6% odpowiednio dla dzieci i dorosłych.

Spośród wszystkich pacjentów AE wystąpiły u 53 (13,5%) chorych. łącznie 80 (20,4%) chorych przerwało leczeniem ogółem, 26 (6,6%) przerwało leczenie z powodu AE, kolejne 35 (8,9%) zrezygnowało z leczenia z powodu niedogodności związanych z administracją leku.

Wnioski: Zastosowanie oksybutyniny podawanej dopęcherzowo pozwala na zwiększenie maksymalnej pojemności pęcherza oraz zmniejszenia ciśnienia wyperacza u dzieci z pęcherzem neurogennym o różnicowanej etiologii. Ponadto, częstość oraz

- **Cel:** ocena efektywności i bezpieczeństwa oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji chorych (dzieci i dorośli) z neurogennym pęcherzem, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny
- **Populacja:** dzieci i dorośli nieodpowiadający na doustne podanie oksybutyniny
- **Interwencja:** oksybutynina podana dopęcherzowo (różne dawkowanie i stężenia)
- **Komparatory:** brak/jakikolwiek
- **Metodyka:** randomizowane lub nierandomizowane badania kontrolne, badania quasi eksperymentalne, serie przypadków bez grupy kontrolnej
- **Punkty końcowe:** pierwszorządowe: maksymalna pojemność pęcherza moczowego (MBC), ciśnienie wyperacza w momencie MBC, podatność pęcherza, nadczynność wyperacza neurogennego, drugorzędowe: epizody nietrzymania moczu, działania niepożądane

Shen 2022
[14]

Podtyp badania w AOTMIT: nd

Ocena wg AMSTAR-2: niska

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1990 do września 2021 roku

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wyperacza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)

CERTARA

INAR

ciężkość obserwowanych działań niepożądanych

charakterystycznych dla oksybutyniny jest wyraźnie niższa.

Podsumowując, zaleca się stosowanie tej postaci leku szczególnie w przypadku wykazania oporności na doustną terapię oksybutyniną i/lub w przypadku braku tolerancji na doustne podanie oksybutyniny ze względu na dużą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji dla oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1%

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały porównawcze badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1% (VESOXX®) z wybranymi komparatorami tj. podaniem toksyny botulinowej typu A oraz chirurgicznego powiększenia pęcherza moczowego (augmentacja fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja) w leczeniu dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Buyse 1995* (wyniki dla tej grupy chorych opisano w publikacjach: *Buyse 1995*, *Buyse 1998* oraz *Humblet 2015* [16, 17, 18]) oceniające efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% u dzieci z nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji dla toksyny botulinowej typu A

Zidentyfikowano łącznie sześć prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa: *Schulte-Bauklah 2002* [22], *Riccobona 2004* [20], *Kajbafzadeh 2006* [19], *Safari 2010* [21], *Tarcan 2014* [23], *Banakhhar 2021* [25], jedno prospektywne badanie oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia kręgosłupa – *Hui 2020* [26], jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia i rozszczepienia kręgosłupa – *Austin 2021* [24] oraz wyniki przedłużonej fazy tego badania zaprezentowane w publikacji *Franco 2023* [28]. Badania *Safari 2010* oraz *Austin 2021* stanowiły poprawnie zaprojektowane randomizowane próby kliniczne porównujące odpowiednio dwie metody podania BTX-A (dopęcherzową oraz mieszaną dopęcherzowo-cewkową) oraz różne dawki BTX-A (50 IE, 100 IE oraz 200 IE) pozostałe badania tj. *Schulte-Bauklah 2002*, *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Tarcan 2014*, *Hui 2020*, *Banakhhar 2021*, *Franco 2023* to prospektywne badania bez grupy kontrolnej.

3.2. Wyniki wyszukiwania publikacji dla leczenia chirurgicznego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną leczenia chirurgicznego w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Chartier-Kastler 2000* [29], oceniające skuteczność augmentacji pęcherza fragmentem jelita w populacji pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego, ze względu na brak danych dotyczących zakresu wieku analizowanej w badaniu populacji niejasne jest jakiej populacji pod względem wieku badanie dotyczy, z drugiej jednak strony patrząc wyłącznie na wartość średniej wieku chorych włączonych badania wynoszącą – 36,5 lat należy założyć iż badanie dotyczy populacji dorosłych. Ze względu na brak innych badań które spełniały kryteria

włączenia zdecydowano się przedstawić wyniki wskazanego powyżej badania jako jedyne, prospektywne badania oceniające efektywność augmentacji pęcherza fragmentem jelita cienkiego w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej.

4. RYS HISTORYCZNY I WPROWADZENIE

Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania chlorowodoru oksybutyniny jako leku stosowanego w pęcherzu neurogennym pochodzą z połowy lat 70 XX wieku. Mechanizm działania oksybutyniny polega głównie na hamowaniu aktywacji receptorów muskarynowych w mięśniówce gładkiej. Oksybutynina podawana miejscowo wykazuje również niewielkie działanie znieczulające. Chlorowodorek oksybutyniny jest najstarszym i najmniej selektywnym lekiem z grupy leków antymuskarynowych. Ze względu na nieselektywne powinowactwo do wszystkich typów receptorów muskarynowych (w tym znajdujących się w mózgu) powoduje on najbardziej uciążliwe działania niepożądane ze wszystkich antycholinergików. Stąd pomimo swojej bardzo wysokiej skuteczności, u części chorych poddanych terapii chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym doustnie dojdzie do wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych uniemożliwiających zarówno dalszą titrację dawki (do poziomu zapewniającego optymalną skuteczność) jak również utrzymanie wysokiego *compliance* leczenia, stanowiącego krytyczny czynnik dla skutecznego leczenia.

Chlorowodorek oksybutyniny po podaniu doustnym ulega absorpcji i „efektowi pierwszego przejścia”. Lek jest metabolizowany w wątrobie głównie przez cytochrom P45003A4. Powstający metabolit o nazwie N-desetyloksybutynina (DEOB) wykazuje działanie farmakologiczne podobne do działania samej oksybutyniny. Badanie przeprowadzone przez *Buyse 1998 [35]* wskazuje, iż cząsteczka DEOB powstająca w wątrobie wykazuje wyższe niż substancja pierwotna stężenie w osoczu jak również wyższe powinowactwo do receptorów muskarynowych tkanki mózgu.

Pierwsze doświadczenia z podaniem oksybutyniny podawanej dopęcherzowo rozpoczęto w latach 80 XX wieku. Dotychczas przeprowadzono szereg badań klinicznych dokumentujących skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji pacjentów z pęcherzem neurogennym. Zebrane dowody naukowe wskazują, iż dopęcherzowe podanie chlorowodoru oksybutyniny w sposób skuteczny i bezpieczny kontroluje pracę pęcherza u pacjentów, u których nieprawidłowości te wynikają z zaburzeń neurologicznych (rozdział 8.1).

W badaniu *Krause 2013 [38]*, przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników, którym podano chlorowodorek oksybutyniny wykazano istotną redukcję stężenia aktywnego metabolitu DEOB po podaniu dopęcherzowym w porównaniu do podania doustnego. Określono, iż ekspozycja na aktywny metabolit DEOB w przypadku podania do pęcherzowego wynosi jedynie 21% analogicznej ekspozycji w przypadku podania doustnego. Jednocześnie wykazano, iż biodostępność oksybutyniny podawanej doustnie wynosi jedynie 6% w porównaniu do szacowanej biodostępności po podaniu dopęcherzowym wynoszącej 20%.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU OKSYBUTYNINY PODAWANEGO DOPĘCHERZOWO W STĘŻENIU 0,1% W LECZENIU DZIECI Z NEUROGENNĄ NADREAKTYWNOŚCIĄ WYPIERACZA, WYNIKAJĄCĄ Z USZKODZENIA LUB ROZSZCZEPIENIA KRĘGOSŁUPA (SPINA BIFIDA)

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Kryteria włączenia do analizy głównej spełniało jedno prospektywne badanie kliniczne typu pre/post bez grupy kontrolnej **Buyse 1995** (wyniki dla tej grupy chorych opisano w publikacjach: *Buyse 1995*, *Buyse 1998* oraz *Humblet 2015* [16, 17, 18]) oceniające efektywność kliniczną chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% (VESOXX®) w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. Do badania *Buyse 1995* (publikacje *Buyse 1995*, *Buyse 1998* oraz *Humblet 2015*) włączono 15 pacjentów w wieku 6,1 lat (zakres: 0,6-13,75) z rozpoznaniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (w połączeniu z dyssynergią zwieraczowo-wypieraczową u 11 chorych) o podłożu neurogennym. Spośród 15 chorych włączonych do badania, u 12 przyczyną neurogennej nadreaktywności wypieracza było rozszczepienie kręgosłupa (SB), podczas gdy u pozostałych trzech odpowiednio przepuklina oponowa z tłuszczakiem, zespół dysplazji kaudalnej oraz poprzeczne uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI). Pacjenci przyjmowali wcześniej doustne leki antycholinergiczne (oksybutyninę) oraz opróżniali pęcherz za pomocą czystego, przerywanego cewnikowania. Chorzy przyjmowali gotowy roztwór chlorowodorku oksybutyniny w stężeniu 0,1% dopęcherzowo przez cewnik (po uprzednim opróżnieniu pęcherza) w dawce 0,2 mg/kg (max dawka 5 mg) masy ciała dwa razy dziennie. Analiza pierwotna została przeprowadzona po 4 oraz 24 miesiącach leczenia. Dodatkowo w publikacji *Humblet 2015* przedstawiono wyniki dla części kohorty włączonej do badania *Buyse 1995* dla okresu obserwacji/leczenia wynoszącej 15 lat.

5.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności zastosowanego leczenia we wnioskowanej populacji oceniano następujące punkty końcowe:

- Pojemność pęcherza moczowego;
- Podatność (*compliance*) pęcherza moczowego;
- Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu;
- Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR);
- Uzyskanie suchości socjalnej.

Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji 13 pacjentów. Oceny efektywności leczenia dokonano w 4 oraz 24 miesiącu trwania terapii. Dodatkowo w publikacji *Humblet 2015* przedstawiono wyniki oceny efektywności leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach badania *Buyse 1995* i kontynuowali je przez okres średnio 15 lat.

5.2.1. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego

Tabela 4. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: OXYins (Buyse 1995)

Punkt końcowy	N	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Średnia % zmiana	Wartość p
Wyniki po 4 miesiącach leczenia [Buyse 1995]					
Maksymalna pojemność pęcherza [ml]	13	114,2 (15,2)	161,1 (26,6)	+41%*	p=0,0091
Podatność pęcherza [ml/cm H ₂ O]	12	2,523 (bd)	11,495 (bd)	+355%*	p=0,0114
Ciśnienie wywieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H ₂ O]**	13	57 (7,1)	25,6 (4,4)	-56%*	p<0,01
Wyniki po 24 miesiącach leczenia [Buyse 1998]					
Maksymalna pojemność pęcherza [ml]	13	114,2 (15,2)	214 (21,7)	+88%*	p<0,01
Ciśnienie wywieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H ₂ O]**	13	57 (7,1)	30,8 (4,4)	-46%*	p<0,01
Wyniki po 15 latach od momentu zaprzestania leczenia OXY doustną [Humblet 2015]					
Ciśnienie wywieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H ₂ O]	10	52,5 (24)	24,5 (14,4)	-53%*	bd

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** dane z publikacji Buyse 1998

Leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny w stężeniu 0,1% podawanym dopęcherzowo związane było z istotnym zwiększeniem maksymalnej pojemności pęcherza mierzonym podczas badania urodynamicznego. Wyjściowa średnia pojemność pęcherza wynosiła 114,2 ml, podczas gdy po 4 miesiącach terapii wzrosła ona do 161,1 ml (wartość p = 0,0091 dla różnicy pre/post), w 24 miesiącu terapii wartość tego parametru wynosiła 214,0 ml (wartość p <0,01 dla różnicy pre/post). Podobnie, zastosowanie leczenia pozwoliło na uzyskanie istotnej poprawy w zakresie podatności pęcherza, przed włączeniem leczenia średnia podatność pęcherza wynosiła 2,5 ml/cm H₂O, podczas gdy po 4 miesiącach leczenia wyniosła ona 11,5 ml/cm H₂O (wartość p dla porównania pre/post p=0,0114). Wskaźnik oczekiwanej do rzeczywistej pojemności pęcherza moczowego (odpowiedni dla wieku chorych) wzrósł z wartości przed leczeniem wynoszącej 0,88 do wartości 1,18 oraz 1,24 odpowiednio po 4 oraz 24 miesiącach leczenia.

Zarówno po 4 jak również 24 miesiącach leczenia, odnotowano również istotny spadek ciśnienia wywieracza pod koniec fazy wypełniania pęcherza. Średnia wartość wyjściowa w grupie wynosiła 57 cm H₂O podczas gdy w 4 oraz 24 miesiącu leczenia VESOXX® wartości te wynosiły odpowiednio 25,6 oraz 30,8 cm H₂O (wartość p<0,01 dla porównania pre/post).

Wyniki 15 letniej obserwacji leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo wskazują na istotną poprawę w zakresie pojemności pęcherza. Autorzy publikacji zbadali w jakich wartościach percentyli mieści się pojemność pęcherza u badanych chorych poddanych leczeniu OXYins, biorąc pod uwagę wartości referencyjne pojemności pęcherza moczowego u zdrowych, dodatkowo skorygowanych o wiek. Początkowo (przed rozpoczęciem leczenia) wielkość pojemności pęcherza mieściła się w wartościach 5 percentyla zdrowych osobników. Na koniec obserwacji u 7 dzieci wartości te mieściły się w 50% percentylu, dla pozostałych dwójki wartości te oscylowały w okolicy 25 percentyla, podczas gdy u jednego chorego wartość ta była nadal niska i mieściła się w okolicach 5 percentyla (chora, wymagała cewnikowania w odstępach godzinnych wynoszących 3 h, celem utrzymania suchości socjalnej).

W wyniku zastosowanego leczenia w długim okresie czasu prawidłową wartość dla compliance pęcherza (Wahl zakres: 0,6 -1,7) osiągnęło u 20% (95%CI: 3; 56) chorych. Pomimo, iż odsetek ten jest stosunkowo niski, to zaraportowana zmiana (zwiększenie) podatności pęcherza w wyniku zastosowanego 15-letniego leczenia OXYins jest istotna statystycznie.

W badaniu Humblet 2016 oceniano również występowanie odmiedniczkowego zapalenia nerek, jak również ogólną kondycję nerek. Odmiedniczkowe zapalenie nerek występowało częściej podczas terapii doustna

oksybutyniną (10 epizodów), niż po zmianie leczenia na OXYins, gdzie odnotowano jedynie 3 przypadki tego zdarzenia.

Szczegółowe wyniki (dane z poziomu pacjenta) w szczególności wyniki scyntygrafii nerek przedstawiono w Tabeli 55 oraz Tabeli 56.

5.2.2. Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosiła poniżej 40 cm H₂O

Wyniki publikacji **Humblet 2015** wskazują, iż długoterminowe kontynuowanie leczenia dopęcherzową oksybutyniną doprowadziło do trwałego zmniejszenia ciśnienia wypieracza, na końcu fazy wypełnienia, z wartości wyjściowej wynoszącej 52,5 cm H₂O do wartości wynoszącej 24,5 cm H₂O na koniec obserwacji. U wszystkich chorych z wyjątkiem jednego pacjenta wartość ciśnienia wypieracza kształtowała się poniżej wartości < 40 cm H₂O, która uznawana jest za wartość bezpieczną.

Tabela 5. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełnienia zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O: OXYins (Humblet 2015)

Punkt końcowy	N	n (%)
Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełnienia zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H ₂ O	15	14 (93,3)

5.2.3. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu

W badaniu **Buyse 1995** oceniano poprawę w zakresie nietrzymania moczu. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu: OXYins (Buyse 1995)

Punkt końcowy	N	Wynik
Wyniki po 4 miesiącach leczenia [Buyse 1995]		
Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie nietrzymania moczu	13	10/13 (77%)*
Wyniki po 24 miesiącach leczenia [Buyse 1998]		
Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa w zakresie nietrzymania moczu	13	10/13 (77%)*

* celem oszacowania wielkości efektu wzięto pod uwagę dane dla 8 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, u których odnotowano poprawę w zakresie nietrzymania moczu oraz 2 pacjentów, uprzednio nieleczonych OXY, u których również obserwowano poprawę w zakresie inkontynencji

W wyniku leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo w stężeniu 0,1% wśród 8 chorych, których włączono do badania ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie doustną postacią leku, wszyscy doświadczyli wyraźnej poprawy lub uzyskali tzw. suchość socjalną. Kolejno trzech chorych, którzy uzyskali **suchość socjalną** podczas terapii OXY podawaną doustnie utrzymała ten efekt po leczeniu OXY podawaną dopęcherzowo. Leczenie dopęcherzową oksybutyniną było również skuteczne u dwóch pacjentów, uprzednio nieleczonych doustną oksybutyniną. Efektywność w tym zakresie utrzymała się przez cały okres trwania terapii.

5.2.4. Odpływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR)

W badaniu **Humblet 2016** oceniano również występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR). Przed rozpoczęciem leczenia OXYins u 5 pacjentów stwierdzono występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego. U trzech chorych w 2 stopniu ciężkości (2 pacjentów obustronnie, 1 chory strona prawa).

U pozostałych dwóch chorych stwierdzono występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego w 4 oraz 5 stopniu ciężkości (obustronnie). W wyniku zastosowanego leczenia jedynie 3 chorych cierpiało z powodu pęcherzowo-moczowodowego w 1 (najniższym stopniu ciężkości). Szczegółowe dane wskazano w załączniku w Tabeli 55 oraz Tabeli 56.

5.3. Jakość życia

W badaniu *Buyse 1995* nie oceniano jakości życia pacjentów poddanych terapii OXYins.

5.4. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Przerwanie udziału w badaniu/wycofanie z dalszego udziału w badaniu (z powodu nieprzestrzegania protokołu);
- AE ogółem;
- Poszczególne AE ze wyróżnieniem tych charakterystycznych dla leków antymuskarynowych.

Maksymalny okres leczenia w badaniu wynosił 15 lat. Wskaźnik *compliance* wynosił 100% oraz 87%, odpowiednio po 4 oraz 24 miesiącach terapii. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa OXYins przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Bezpieczeństwo: OXYins (*Buyse 1995*)

Punkt końcowy	N	N
Wyniki po 4 miesiącach leczenia [Buyse 1995]		
Przerwanie udziału w badaniu/wycofanie z badania	15	2
AE ogółem	8	Niewielkie, łagodne AE: 5 pacjentów uprzednio doświadczających AE w wyniku zastosowania doustnej OXY
	4	Jakiegokolwiek AE: 0 (w podgrupie chorych uprzednio nieleczonych)
Wyniki po 24 miesiącach leczenia [Buyse 1998]		
Miejscowe AE	13	1

W okresie leczenia wynoszącym 4 miesiące spośród 15 pacjentów włączonych do badania, dwóch wycofano z dalszego udziału w badaniu (zostało wycofanych z dalszego udziału w badaniu). Pierwszy pacjent, został wycofany ze względu na brak zgody dla zwiększenia dziennej liczby cewnikowań, pomimo widocznej poprawy, podczas gdy drugi pacjent ze względu na trudności w podawaniu leku.

Łącznie spośród 8 dzieci, u których zaprzestano wcześniejszego leczenia z powodu działań niepożądanych, u trzech nie odnotowano wystąpienia jakiegokolwiek AE, podczas gdy czterech chorych doświadczyło niewielkich/łagodnych AE (zaczerwienienia twarzy, suchości w jamie ustnej). Jeden pacjent doświadczył tachykardii, która nie wystąpiła ponownie po wznowieniu podawania leku. Nie odnotowano przypadków wystąpienia AE wśród pacjentów uprzednio nieleczonych. W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące stwierdzono wystąpienie 1 przypadku uczucia mrowienia podczas dopęcherzowego podania leku.

W publikacji *Humblet 2015*, w której oceniano odległe wyniki leczenia OXYins (po 15 latach) wskazano, iż w dalszej kontynuacji leczenia (dane dla 10 chorych) nie obserwowano wystąpienia AE charakterystycznych dla chlorowodoru oksybutyniny zarówno o charakterze miejscowym jak również ogólnoustrojowym.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A W LECZENIU DZIECI Z NEUROGENNĄ NADREAKTYWNOŚCIĄ WYPIERACZA, WYNIKAJĄCĄ Z USZKODZENIA LUB ROZSZCZEPIENIA KRĘGOSŁUPA (SPINA BIFIDA)

6.1. Wyniki wyszukiwania i charakterystyka badań

Zidentyfikowano łącznie sześć prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa: *Schulte-Baukloh 2002* [22], *Riccobona 2004* [20], *Kajbafzadeh 2006* [19], *Safari 2010* [21], *Tarcan 2014* [23], *Banakhar 2021* [25], jedno prospektywne badanie oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia kręgosłupa – *Hui 2020* [26], jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza wynikającą z uszkodzenia i rozszczepienia kręgosłupa - *Austin 2021* [24] oraz wyniki przedłużonej fazy tego badania zaprezentowane w publikacji *Franco 2023* [28]. Badania *Safari 2010* oraz *Austin 2021* stanowiły poprawnie zaprojektowane randomizowane próby kliniczne porównujące odpowiednio dwie metody podania BTX-A (dopęcherzową oraz mieszaną dopęcherzowo-cewkową) oraz różne dawki BTX-A (50 IE, 100 IE oraz 200 IE), badanie *Franco 2023* stanowiło fazę *extension* do badania *Austin 2021*, podczas gdy pozostałe próby kliniczne tj. *Schulte-Baukloh 2002*, *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Tarcan 2014*, *Hui 2020*, *Banakhar 2021* to prospektywne badania bez grupy kontrolnej.

Analizując populację włączoną do badań wszyscy pacjentów włączonych stanowiły dzieci z nadreaktywnością wywieracza w przebiegu uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*myelomeningocele*), u których wystąpiła oporność (brak efektu terapeutycznego) lub działania niepożądane uniemożliwiające dalszą skuteczną kontynuację leczenia doustnymi lekami antycholinergicznymi. Do badań *Austin 2021* oraz *Franco 2023* włączono dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza, doświadczające epizodów inkontynencji. Do badania *Banakhar 2021* włączono dzieci z nawracającymi, objawowymi infekcjami dróg moczowych (UTI). Wszyscy chorzy jako metodę umożliwiającą opróżnianie pęcherza stosowali czyste, okresowe cewnikowanie (CIC). Pacjentom podawano toksynę botulinową typu A w dawce nie przekraczającej 6 U/kg m.c (*Austin 2021*, *Franco 2023*), 10 IU/kg m.c. (*Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Tarcan 2014*, *Hui 2000*) lub 12 U/kg m.c. (*Schulte-Baukloh 2002*) w formie iniekcji do mięśnia wywieracza. Większość chorych biorących udział w badaniach otrzymała pojedynczą iniekcję toksyny botulinowej typu A z wyjątkiem badania *Riccobona 2004*, gdzie pacjenci otrzymali dwie iniekcje BTX-A oraz pracy *Tarcan 2010* gdzie chorzy otrzymali od 1-3 iniekcji BTX-A. Czas obserwacji wynosił od 2 tygodni do 82 tygodni (mediana). Charakterystyka badań włączonych do przeglądu przedstawiona została w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu dla toksyny botulinowej typu A (BTX-A)

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze leczenie antycholinergiczne (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania	Sposób oceny	Okres obserwacji
<i>Schulte-Baukloh 2002</i>	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej (IID)	17 (8K/9M)	10,8 (bd)	MMC: 17	TAK: 100%	CIC: 94%	Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w dawce 12 IU/kg max 300 IU	Badanie urodynamiczne przeprowadzono w okresie 2-4 tygodni od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	2-4tygodnie /1 iniekcja
<i>Riccabona 2004</i>	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej (IID)	15 (5K/10M)	5,8 (2,3-7,7)	MMC: 15	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa typu A w dawce 10 IU/kg max 360 IU – 2 iniekcje w odstępnie 12 miesięcy	Badanie wideourodynamiczne po 3, 9 oraz 12 miesiącach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	12 miesięcy po każdej iniekcji Od 12 do 30 miesięcy/ 2 iniekcje
<i>Kajbafzadeh 2006</i>	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej (II D)	26 (6K/20M)	6,9 (3,5-13)	MMC: 26	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w dawce 10 IU/kg	Badanie urodynamiczne po 4 miesiącach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	4 m-ce/ 1 iniekcja
<i>Safari 2010</i>	Randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (II A)	30 (17K/13M)	6,58 (bd)	MMC: 30	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Dysport®) typu A w dawce 10 IU/kg	Badanie urodynamiczne po 3 oraz 6 miesiącach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	6 m-ce/ 1 iniekcja
<i>Tarcan 2014</i>	Prospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej (II D)	31 (bd)	7,95 (5-13)	MMC: 30	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Botox®) typu A w dawce 10 IU/kg (dawka maksymalna 300 U) – iniekcje powtórzone 2-3 krotnie u części chorych	Badanie urodynamiczne po 6 tygodniach od wstrzyknięcia, dzienniczek mikcji	Średnia: 29 tygodni (1-29 tygodni)

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze leczenie antycholinergiczne (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania	Sposób oceny	Okres obserwacji
Austin 2021	Randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (II A)	113 (48K/65M)	11,3 (3,3)*	SF** (w tym MMC): 87,6% SCI: 11,5%	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Botox [®]) typu A w dawce max 6 IU/kg (dawka 50 U, 100 U oraz 200 U)	Badanie urodynamiczne po 6 tygodniach od wstrzyknięcia, następnie zgodnie z standardami ICS i IChCS.	48 tygodni/1 iniekcja
Hui 2020	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (IID)	33 (4K/29M)	15,58 (1,63)	SCI: 100%	TAK: 100%	CIC: 100%	BTX-A (Botox [®]) w dawce 10 U/kg m.c. (dawka max 200 U) w mięśniach wywieracza i trygon	Badanie wideourodynamiczne w 12 tygodniu po iniekcji BTX-A, dzienniczek mikcji	12 tygodni/1 iniekcja
Banalkhar 2021***	Prospektywne badanie kohortowe (II D)	32 (bd)	22 (8-55)^ dla całej grupy	MMC: 100%	TAK: 100%	IC: 100%	BTX-A (Botox [®]) podawano w dawce 200 IU (15 chorych) lub 300 IU (17 chorych)	Badanie urodynamiczne w 16 tygodniu po iniekcji BTX-A, posiew moczu/badanie ogólne moczu	6 miesięcy/1 iniekcja
Franco 2023	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (IID)	95 (44K/51M)	12 (IQR: 8-14)*	SF** (w tym MMC): 86% SCI: 14%	TAK: 100%	CIC: 100%	Toksyna botulinowa (Botox [®]) typu A w dawce max 6 IU/kg (dawka 50 U, 100 U oraz 200 U) – skuteczność oceniano dla dawki 200 U	Badanie urodynamiczne po 6 tygodniach od wstrzyknięcia, następnie zgodnie z standardami ICS i IChCS.	82 tygodnie (mediana)/do 4 iniekcji

*odchylenie standardowe (SD); ** dysrafie kręgosłupa; *** przedstawiono jedynie dla podgrupy dzieci; ^ mediana (zakres)

6.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia we wnioskowanej populacji oceniano następujące punkty końcowe:

- Maksymalną pojemność pęcherza moczowego;
- Maksymalne ciśnienie wypieracza;
- Compliance pęcherza;
- Poprawę w zakresie nietrzymania moczu (w tym suchość socjalną, redukcję stopnia nasilenia nietrzymania moczu oraz redukcję dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu);
- Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR);
- Czas trwania skutecznego leczenia.

6.2.1. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego

We wszystkich włączonych badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o zmiany wybranych parametrów badania urodynamicznego. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela zaprezentowana poniżej.

Tabela 9. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: BTX-A (Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023)

Badanie	Okres obserwacji	Przed leczeniem, średnia (SD)	Po leczeniu, średnia (SD)	Średnia % zmiana Wartość p
Maksymalna pojemność pęcherza [ml]				
<i>Schulte-Baukloh 2002</i>	2-4 tygodnie	137,53 (59,96)	215,25 (96,36)	+56,5%; p<0,005
	3 miesiące	I iniekcja 136,34 (45,71)	I iniekcja: 297,02 (87,17)	+118%*; p<0,001
		II iniekcja: 154 (bd)	II iniekcja: 295 (bd)	+ 91%*
<i>Riccabona 2004</i>	9 miesięcy	I iniekcja 136,34 (45,71)	I iniekcja: 284,0 (bd)	+108%*
		II iniekcja: 154 (bd)	II iniekcja: 241 (bd)	+156,5%*
	12 miesięcy	I iniekcja 136,34 (45,71)	I iniekcja: 154,0 (bd)	+13%*
		II iniekcja: 154 (bd)	II iniekcja: 161 (bd)	+4%*
<i>Kajbafzadeh 2006</i>	4 miesiące	102,8 (6,3)*	270,2 (9,5)*	+163%; p<0,01
<i>Safari 2010**</i>	3 miesiące	176,17 (85,62)	246,3 (75,17)	+40%*; p<0,001
	6 miesięcy	176,17 (85,62)	236,43 (118,2)	+34%*; p<0,001
<i>Tarcan 2014</i>	6 tygodni	153,9 (bd)	233,3 (bd)	+51,5%; p=0,002
<i>Austin 2021</i>	6 tygodni	202,3 (bd)^A	265,9 (bd)**	+31,5%*
		179,2 (bd)^A	227,8 (bd)**	+27,1%*
		169,1 (bd)^A	231,2 (bd)**	+36,7%*
<i>Hui 2020#</i>	12 tygodni	163,44 (56,49)	246,01 (61,27)	+50%*; p<0,001
<i>Banakhar 2021</i>	16 tygodni	148 (78)	288 (64)	+94%*; p<0,05
<i>Franco 2023</i>	6 tygodni 1 cykl N=25	155 (112; 286) &	239 (171; 320) &	31 (18; 106) &
	6 tygodni 2 cykl N=36	180 (113; 266) &	207 (137; 348) &	51 (3; 83) &
	6 tygodni 3 cykl N=34	148 (111; 275) &	247 (164; 313) &	107 (41; 170) &
Maksymalne ciśnienie wypieracza [cm H₂O]				

Schulte-Baukloh 2002	2-4 tygodnie	58,94 (32,32)	39,75 (26,12)	-32,6%; p<0,005
Riccabona 2004	3 miesiące	I iniekcja: 78,76 (23,14)	I iniekcja: 42,76 (24,34)	-46%*; p<0,001
		II iniekcja: 77,70 (bd)	II iniekcja: 45,56 (bd)	-41%*
	9 miesięcy	I iniekcja: 78,76 (23,14)	I iniekcja: 48,30 (bd)	-39%*
		II iniekcja: 77,70 (bd)	II iniekcja: 46,30 (bd)	-41%*
	12 miesięcy	I iniekcja: 78,76 (23,14)	I iniekcja: 77,70 (bd)	-2%*
		II iniekcja: 77,70 (bd)	II iniekcja: 69,60 (bd)	-11%*
Kajbafzadeh 2006	4 miesiące	139,3 (11,2)***	83,2 (4,6)***	-40%*; p<0,01
Safari 2010**	3 miesiące	133,10 (107,63)	62,53 (30,53)	-53%*; p<0,001
	6 miesięcy	133,10 (107,63)	77,27 (35,07)	-42%*; p<0,001
Tarcan 2014	6 tygodni	64,63 (bd)	30,15 (bd)	-53%; p=0,01
Austin 2021^	6 tygodni	56,7 (bd)^^^	29,4 (bd)^^^	-48%*
		56,5 (bd)^^^	36,4 (bd)^^^	-35,6%*
		58,2 (bd)^^^	45,3 (bd)^^^	-22,1%*
Hui 2020##	12 tygodni	45,83 (19,72)	32,15 (14,84)	-30%*; p<0,0002
Banakhar 2021	16 tygodni	64,9 (17)	30 (10)	-53%*; p<0,05
Franco 2023	6 tygodni 1 cykl N=25	58 (34; 75)&	26 (18; 52)&	-23 (-50, -5)&
	6 tygodni 2 cykl N=36	59 (35; 75)&	37 (28; 58)&	-26 (-41; 3)&
	6 tygodni 3 cykl N=34	60 (44; 83)&	46 (26; 50)&	-24 (-45; -14)&
Podatność pęcherza [ml/cm H₂O]				
Schulte-Baukloh 2002	2-4 tygodnie	20,39 (26,5)	45,18 (45,4)	+121,6%; P<0,01
Riccabona 2004	3 miesiące	I iniekcja: 18,29 (27,19)	I iniekcja: 51,17 (38,17)	+180%*; P<0,001
		II iniekcja: 20,17 (bd)	II iniekcja: 47,32 (bd)	+134%*
	9 miesięcy	I iniekcja: 18,29 (27,19)	I iniekcja: 48,03 (bd)	+162%*
		II iniekcja: 20,17 (bd)	II iniekcja: 46,70 (bd)	+131%*
	12 miesięcy	I iniekcja: 18,29 (27,19)	I iniekcja: 20,17 (bd)	+10%*
		II iniekcja: 20,17 (bd)	II iniekcja: 25,48 (bd)	+26%*
Tarcan 2014	6 tygodni	2,38 (bd)	7,73 (bd)	+324%; p=0,01
Pojemność pęcherza w momencie mimowolnego wycieku moczu [ml]				
Schulte-Baukloh 2002	1 miesiąc	95,00 (34,54)	201,45 (68,57)	+112,1%; p<0,005
Resztkowa objętość moczu, pozostała w pęcherzu po spontanicznym oddaniu moczu [ml]				
Safari 2010**	3 miesiące	101,47 (96,67)	86,97 (100,80)	-14%*; p=0,49
	6 miesięcy	101,47 (96,67)	89,37 (107,33)	-12%*; p=0,41

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** przedstawiono wyniki jedynie dla grupy A (podanie zgodnie z CHPL dla produktu leczniczego Botox®); *** błąd standardowy (SE); ^ max ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania Pdetmax; ^^ odpowiednio dla dawki 200U, 100U oraz 50U; # maksymalna pojemność pęcherza w momencie pierwszego epizodu NDO; ## maksymalne ciśnienie wypieracza w momencie pierwszego epizodu NDO; & mediana (IQR)

W badaniu **Schulte-Baukloh 2002** wykazano, iż w okresie do jednego miesiąca po jednorazowym podaniu toksyny botulinowej typu A u dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z rozszczepienia kręgosłupa (myelomeningocele) odnotowano istotny statystycznie średni procentowy wzrost maksymalnej pojemności pęcherza wynoszący 56,5%. Maksymalne ciśnienie wypieracza spadło zaś średnio o 32,6%, podatność pęcherza

wzrosła istotnie średnio o 121,6%. Pojemność pęcherza w momencie mimowolnego wycieku moczu wzrosła dwukrotnie w stosunku do wartości wyjściowej ($p < 0,005$).

W pracy **Riccabona 2004** gdzie u części chorych podawano 2 iniekcje BTX-A w odstępie 12 miesięcy, podano, iż wielkość obserwowanego efektu tj. maksymalna pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza oraz podatność pęcherza były zbliżone zarówno po podaniu I jak i II iniekcji leku.

Autorzy badania **Kajbafzadeh 2006** zaraportowali, iż cztery miesiące po podaniu BTX-A maksymalna pojemność pęcherza wzrosła średnio o 163% w stosunku do wartości wyjściowej. Podobnie, zaobserwowano spadek maksymalnego ciśnienia wypieracza wynoszący średnio 40%. W obu przypadkach obserwowana różnica względem wartości sprzed leczenia była istotna statystycznie.

W próbie klinicznej **Safari 2010** w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio 3 oraz 6 miesięcy maksymalna pojemność pęcherza moczowego wzrosła w sposób istotny statystycznie średnio o 40% oraz 34% w stosunku do wartości wyjściowej. Ponadto, autorzy badania obserwowali jednocześnie spadek maksymalnego ciśnienia wypieracza średnio o 53% oraz 42%, odpowiednio dla 3 oraz 6 miesięcy po podaniu BTX-A.

Autorzy pracy **Tarcan 2014** podali, iż w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni po iniekcji BTX-A maksymalna pojemność pęcherza moczowego oraz podatność pęcherza wzrosła średnio o 51,5% oraz 324% w porównaniu do wartości sprzed leczenia. Ponadto, zaobserwowano również spadek maksymalnego ciśnienia wypieracza wynoszący średnio 53% w stosunku do wartości wyjściowej. Uzyskane różnice dla wszystkich analizowanych punktów końcowych były istotne statystycznie.

Autorzy badania klinicznego **Austin 2021** podali, iż w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni dla punktu końcowego maksymalne ciśnienie wypieracza w fazie wypełnienia odnotowano istotną statystycznie różnicę w wielkości uzyskanej poprawy na rzecz dawki 200 U w porównaniu do dawki 50 U (kontrola, wartość $p = 0,0055$). W przypadku punktu końcowego maksymalna cystometryczna pojemność pęcherza (MCC) odnotowana różnica w wielkości uzyskanej poprawy dla dawki 200 U vs 50 U była nieistotna statystycznie.

Autorzy publikacji **Hui 2020** podali, że po 12 tygodniach od iniekcji leku uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie objętości pęcherza (V_{FND0}) w momencie pierwszego epizodu NDO (średni wzrost procentowy 50%, $p < 0,001$) oraz w zakresie maksymalnego ciśnienia wypieracza ($P_{detmax_{FND0}}$) w momencie pierwszego epizodu NDO (średni spadek procentowy 30%, $p < 0,002$).

W pracy **Banankhar 2021** podano, w wyniku zastosowanego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni pojemność pęcherza wzrosła w sposób istotny statystycznie średnio o 94%, podczas gdy ciśnienie wypieracza spadło średnio o 53%. Autorzy podali również, iż prawidłowa podatność pęcherza została osiągnięta u 25 (78%) dzieci (wyjściowo jedynie 21 dzieci posiadało prawidłową podatność pęcherza).

W badaniu **Franco 2023** wykazano, iż w okresie do 6 tygodni od podania toksyny botulinowej typu A u dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza odnotowano istotny wzrost maksymalnej pojemności cystometrycznej pęcherza. Mediana wartości przyrostu MCC wynosiła 31 ml, 51 ml oraz 107 ml, odpowiednio po 1,2 oraz 3 cyklu podania BTX-A. Ponadto, autorzy badania podali, iż leczenie BTX-A związane było również ze znaczącym spadkiem maksymalnego ciśnienia wypieracza ($P_{det_{max}}$) które wynosiło odpowiednio -23 H₂O, -26 H₂O oraz -24H₂O.

6.2.1. Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosiła poniżej 40 cm H₂O

W publikacji **Tarcan 2014** podano, iż w przypadku 22 (71%) chorych w wyniku zastosowanego leczenia BTX-A nastąpiła poprawa w zakresie redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza do wartości uznawanych za bezpieczne (< 40 cm H₂O).

Tabela 10. Odsetek chorych, u których maksymalne ciśnienie wypieracza zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O: BTX-A (Tarcan 2014)

Punkt końcowy	N	n (%)
Odsetek chorych, u których maksymalne ciśnienie wypieracza zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H ₂ O	31	22 (71)

6.2.2. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu

W badaniach *Schulte-Baukloh 2002*, *Riccabona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Tarcan 2014*, *Austin 2021*, *Hui 2020* oraz *Franco 2023* ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o poprawę w zakresie nietrzymania moczu. W badaniach raportowano również odsetek chorych, u których uzyskano suchość socjalną (brak wycieków moczu pomiędzy cewnikowaniami), redukcję w stopniu nasilenia nietrzymania moczu oraz redukcję w średniej dziennej liczbie epizodów nietrzymania moczu. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela zaprezentowana poniżej.

Tabela 11. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu: BTX-A (*Schulte-Baukloh 2002*, *Riccabona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Austin 2021*, *Franco 2023*)

Badanie	Okres obserwacji	Poprawa w zakresie nietrzymania moczu		Średnia % zmiana wartość p
		Przed leczeniem, średnia (SD)	Po leczeniu, średnia (SD)	
Zmiana stopnia nasilenia nietrzymania moczu[^]				
<i>Schulte-Baukloh 2002</i>	2-4 tygodni	2,36 (0,74)	1,43 (1,02)	-39,4%; p>0,01
<i>Riccabona 2004</i>	12 miesięcy	I iniekcja: 3,0 (bd) II iniekcja: 2,7 (bd)	I iniekcja: 0,47 (bd) II iniekcja: 0,45 (bd)	p<0,001 p<0,001
<i>Kajbafzadeh 2006</i>	4 miesiące	2,5	0,3	-88%*; p<0,001
<i>Safari 2010**</i>	3/6 miesięcy	2,83*	1,13*	-60%*; p<0,01
Redukcja dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu				
<i>Austin 2021</i>	12 tygodni	3,7 (bd) ^{^^} 3,0 (bd) ^{^^} 2,8 (bd) ^{^^}	2,8 (bd) ^{^^} 1,6 (bd) ^{^^} 1,6 (bd) ^{^^}	-24%*; p<0,05 -47%*; p<0,05 -43%*; p<0,05
<i>Hui 2020</i>	12 tygodni	4,0 (2,15)	2,76 (1,83)	31%*; p=0,013
<i>Franco 2023</i>	6 tygodni 1 cykl N=25	2,7 (1,9; 3,5) ^{&}	1,3 (0,0; 3,1) ^{&}	-1,4 (-2,3; 0,0) ^{&}
	6 tygodni 2 cykl N=36	3,0 (1,9; 3,6) ^{&}	0,85 (0,0; 2,7) ^{&}	-1,5 (-2,7; -0,2) ^{&}
	6 tygodni 3 cykl N=34	3,0 (2,3; 3,6) ^{&}	0,8 (0,0; 1,4) ^{&}	-1,8 (-2,9; -1,1) ^{&}

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ** przedstawiono wyniki jedynie dla grupy A (podanie zgodnie z CHPL dla produktu leczniczego Botox®); [^] nietrzymanie moczu klasyfikowano następująco: 0: suchość socjalna pomiędzy cewnikowaniami, 1: pojedynczy przypadek nietrzymania moczu w ciągu dnia, w szczególności w porze nocnej; 2: nietrzymanie moczu występujące w przypadku poniżej 50% wszystkich interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami, 3: nietrzymanie moczu, które wystąpiło w co najmniej 50% przypadkach interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami; ^{^^}odpowiednio dla dawki 200U, 100U oraz 50U; & mediana (IQR)

Tabela 12. Suchość socjalna: BTX-A (*Riccabona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Tarcan 2014*, *Hui 2020*)

Badanie	Okres obserwacji	Suchość socjalna		Wartość p
		Przed leczeniem, n (%)	Po leczeniu, n (%)	
<i>Riccabona 2004</i>	12 miesięcy	0 (0)	13 (87%)	Bd
<i>Kajbafzadeh 2006</i>	4 miesiące	Bd	19 (73%)	Bd
<i>Tarcan 2014</i>	6 tygodni	0 (0)	30 (97%)	Bd

Hui 2020	12 tygodni	0 (0)	4 (3,3%)	Bd
----------	------------	-------	----------	----

Autorzy publikacji **Schulte-Baukloh 2002** wskazali, że leczenie toksyna botulinową w dawce 12U/kg m.c. skutkowało poprawą w zakresie stopnia nasilenia/częstotliwości nietrzymania moczu. Odnotowano nieistotną statystycznie redukcję w zakresie nasilenia/częstości epizodów nietrzymania moczu w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia procentowa redukcja dla tego punktu końcowego wynosiła 39,4% (wartość $p > 0,01$). U jednego chorego, który opróżniał pęcherz samoczynnie (bez CIC), przed i po zastosowanym leczeniu BTX-A odnotowano wzrost objętości moczu zalegającego po oddaniu moczu z wartości 20 ml do wartości 65 ml.

W pracy **Riccabona 2004** podano, iż w wyniku zastosowanego leczenia nastąpiła jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu. Suchość socjalną uzyskano u 13 (87%) chorych. Pozostali dwaj (13%) pacjenci doświadczyli poprawy w zakresie nietrzymania moczu. Po pierwszym podaniu BTX-A średni wskaźnik inkontynencji spał z wartości wyjściowej wynoszącej 3 do wskaźnika 0,47 ($p < 0,001$), podobną poprawę zareportowano w przypadku podania II dawki BTX-A.

W badaniu **Kajbafzadeh 2006** w okresie obserwacji wynoszącym 4 miesiące po podaniu toksyny botulinowej typu A u 19 (73%) chorych uzyskano suchość socjalną, podczas gdy u czterech kolejnych uzyskano redukcje w zakresie nasilenia/częstotliwości nietrzymania moczu z dziennej, średniej wartości wynoszącej 3 do 1. Łącznie jakakolwiek poprawę w zakresie częstości nietrzymania moczu zareportowano u 88% chorych poddanych terapii. Ponadto, średnia procentowa redukcja w zakresie nasilenia nietrzymania moczu wynosiła 88% a obserwowana różnica względem wartości wyjściowej była istotna statystycznie.

Autorzy badania **Safari 2010** wskazali, iż zastosowane leczenie związane było z istotną statystycznie redukcją nasilenia/częstotliwości nietrzymania moczu ($p < 0,01$). Obliczone przez autorów analizy średnia procentowa redukcja nasilenia nietrzymania moczu wynosi 60%.

W publikacji **Tarcan 2014** wskazano, iż u 57% chorych nastąpiła poprawa objętości moczu wydalanego podczas cewnikowania (wartość baseline średnia 119,4 ml vs wartość endpoint średnia 187,2 ml, $p < 0,0001$). Suchość socjalną uzyskało 30/31 (97%) chorych poddaniu leczeniu BTX-A.

Autorzy próby klinicznej **Austin 2021** w okresie maksymalnym wynoszącym 12 miesięcy oceniano redukcję w zakresie dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu (na podstawie danych z dwóch kolejnych dni raportowanych w dzienniczki mikcji). Wielkość redukcji dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu (inkontynencji) była zbliżona niezależnie od zastosowanej dawki BTX-A i wynosiła średnio dla dawki 50U – 1,2 epizodu/dzień, dla dawki 100 U – 0,9 epizodu/dzień, podczas gdy dla dawki 200 U – 1,4 epizodu/dzień. Różnica w efekcie pomiędzy porównywanymi dawkami była nieistotna statystycznie. Ponadto, autorzy badania analizowali również zmianę w objętości moczu wydalanego podczas pierwszego porannego cewnikowania, odnotowano istotną statystycznie poprawę w objętości moczu oddawanego podczas cewnikowania (związaną z powiększeniem się pojemności pęcherza) po zastosowanym leczeniu, dla każdej z ocenianych dawek BTX-A.

W badaniu **Hui 2020** podano, iż 12 tygodniu po podaniu BTX-A, dzienna liczba epizodów inkontynencji (mierzona przez 7 dni w ramach dzienniczka mikcji) zmniejszyła się z 4,0 (SD: 2,15) do 2,76 (SD: 1,83), uzyskana różnica była istotna statystycznie (wartość $p = 0,013$). Ponadto, pomimo iż przed podaniem BTX-A wszyscy chorzy cierpieli z powodu inkontynencji, po 12 tygodniach od podania BTX-A u czterech (3,3%) pacjentów udało się uzyskać suchość socjalną (wartość $p = 0,039$).

Autorzy badania **Franco 2023** oceniali redukcję w zakresie dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu (na podstawie danych z dwóch kolejnych dni raportowanych w dzienniczki mikcji). Mediana redukcji dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu (inkontynencji) wynosiła odpowiednio po 1, 2 oraz 3 cyklu podania BTX-A - -1,4 epizodu/dzień, -1,5 epizodu/dzień oraz -1,8 epizodu/dzień. Ponadto, autorzy badania analizowali również zmianę w objętości moczu wydalanego podczas pierwszego porannego cewnikowania, która uległa zwiększeniu odpowiednio o wartość mediany wynoszącej 75 ml, 50 ml oraz 75 ml po 1, 2 oraz 3 cyklu leczenia

6.2.3. Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR)

Autorzy badań *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Tarcan 2014* oraz *Hui 2020* przedstawili dane dotyczące odsetka chorych/moczowodów, u których w wyniku przeprowadzonego leczenia nadal obserwowano wystąpienie odptywów pęcherzowo-moczowodowych (VUR). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR): BTX-A (*Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Tarcan 2014*, *Hui 2020*)

Badanie	Okres obserwacji	Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR)		Wartość p
		Przed leczeniem, n (%)	Po leczeniu, n (%)	
<i>Riccobona 2004</i>	12 miesięcy	3 (20)	0 (0)	P<0,001
<i>Kajbafzadeh 2006</i>	4 miesiące	15 (58)	11 (73)	P<0,01
<i>Safari 2010</i>	3 miesiące	bd	bd	P<0,05
<i>Tarcan 2014*</i>	6 tygodni	14	9	Bd
<i>Hui 2020</i>	12 tygodni	0 (0)	0 (0)	p>0,05

* dane dla N moczowodów

W badaniu *Kajbafzadeh 2006* podano, iż spośród 15 chorych, u których wyjściowo stwierdzono wystąpienie odptywu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) przed leczeniem, u 11 (73%) chorych podanie toksyny botulinowej typu A wpłynęło istotnie na obniżenie stopnia ciężkości odptywu pęcherzowo – moczowodowego (VUR). Średni wynik dotyczący stopnia ciężkości VUR przed leczeniem wynosił 1,7, podczas gdy 4 miesiące po zastosowanym leczeniu BTX-A 0,7.

W pracy *Riccobona 2004* podano, iż wyjściowo u trzech chorych zareportowano wystąpienie odptywu pęcherzowo-moczowodowego. W wyniku zastosowanego leczenia (I dawka BTX-A) wszyscy chorzy doświadczyli ustąpienia tego symptomu.

W publikacji *Safari 2010* podali, iż podanie toksyny botulinowej typu A istotnie zredukowało stopień ciężkości odptywu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) w trzecim miesiącu po podaniu BTX-A (wartość p<0,05).

W badaniu *Tarcan 2014* podano, iż przed rozpoczęciem leczenia obecność odptywu pęcherzowo-moczowodowego stwierdzono 11 dzieci (14 moczowodów). Leczenie BTX-A doprowadziło do ustąpienia VUR u 35% moczowodów oraz obniżenia stopnia jego nasilenia u kolejnych 35% z neurogenną nadreaktywnością wypieracza.

Autorzy pracy *Hui 2020* wskazali, iż zarówno przed jak i po zakończeniu leczenia nie odnotowano przypadków występowania odptywów pęcherzowo-moczowodowych (VUR).

6.2.4. Czas trwania skutecznego leczenia

W publikacji *Riccobona 2004*, *Tarcan 2014* oraz *Austin 2021* podano informacje odnośnie do czasu trwania skutecznego leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 14. Czas trwania skutecznego leczenia (*Riccobona 2004*, *Tarcan 2014*, *Austin 2021*)

Badanie	Okres obserwacji	Czas trwania skutecznego leczenia	
		Średnia (SD)	
<i>Riccobona 2004</i>	12 miesięcy	I iniekcja: 10,5 miesiąca II iniekcja: podobnie jak w przypadku I iniekcji	
<i>Tarcan 2014</i>	6 tygodni	I iniekcja: 28 tygodni II iniekcja: 36 tygodni	
<i>Austin 2021</i>	48 tygodni	Dawka 50U: 30,6 tygodnia* Dawka 100U: 24,1 tygodnia* Dawka 200U: 29,6 tygodnia*	

* mediana

W publikacji **Riccabona 2004** zaraportowano, iż średni czas trwania skutecznego leczenia po podaniu I dawki BTX-A wynosił 10,5 miesiąca, autorzy wskazali, iż po podaniu II dawki BTX-A analogiczny czas był zbliżony względem tego obserwowanego po podaniu I iniekcji BTX-A.

W badaniu **Tarcan 2014** podano, że średni czas skutecznego leczenia BTX-A wynosił w przypadku pojedynczej iniekcji 28 tygodni, podczas gdy w przypadku powtórnej iniekcji - 36 tygodni. 9 chorym podano dwie dawki iniekcji BTX-A, podczas gdy jeden chorych otrzymał trzy dawki BTX-A.

Autorzy próby klinicznej **Austin 2021** podali, iż mediana czasu trwania skutecznego leczenia BTX-A zdefiniowana jako czas do momentu konieczności ponownej iniekcji leku (na prośbę chorego) wynosił odpowiednio dla dawki 200 U, 100 U oraz 50 U - 29,6, 24,1 oraz 30,6 tygodnia.

6.2.5. Jakość życia

Jedynie w badaniu **Hui 2020** dokonano oceny wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia chorych. Jakość życia oceniono w ramach kwestionariusza I-QoL. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Jakość życia wg kwestionariusza I-QoL (**Hui 2020**)

Badanie	I-QoL (<i>incontinency quality of life</i>)		
	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Wartość p
Hui 2020	40, 68 (11,47)	50,13 (12,90)	0,036

W badaniu **Hui 2020** podano, iż w wyniku zastosowanego leczenia odnotowano istotną statystycznie poprawę w jakości życia mierzonej wg kwestionariusza I-QoL (wartość p=0,036).

6.2.6. Bezpieczeństwo

W badaniach **Schulte-Baukloh 2002**, **Riccabona 2004**, **Kajbafzadeh 2006**, **Safari 2010**, **Tarcan 2014**, **Austin 2021**, **Hui 2020**, **Banakhar 2021** oraz **Franco 2023** oceniano bezpieczeństwo podania toksyny botulinowej typu A.

W większości prac wskazano, w populacji docelowej ostrzyknięcie pęcherza toksyną botulinową przeprowadzone zostało w znieczuleniu ogólnym (sedacji). Zastosowanie znieczulenia ogólnego związane jest z występowaniem ryzyka powikłań. Dane literaturowe wskazują, iż obecnie ryzyko zgonu jest niezwykle małe. Niemniej jednak raportowano przypadki komplikacji wynikające z podania znieczulenia ogólnego, najczęściej związane z koniecznością intubacji chorego (chrypka), działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty) czy też nietolerancją zastosowanych leków (reakcje nadwrażliwości) [27].

Tabela 16. Bezpieczeństwo: BTX-A (**Schulte-Baukloh 2002**, **Riccabona 2004**, **Kajbafzadeh 2006**, **Safari 2010**, **Tarcan 2014**, **Austin 2021**, **Hui 2020**, **Banakhar 2021**, **Franco 2023**)

Badanie	Okres obserwacji	AE n (%)
Schulte-Baukloh 2002	2-4 tygodnie	W badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia AE: 0 (0%)
Riccabona 2004	12 miesięcy	Bezobjawowe UTI: 1/15 (6,7%)
Kajbafzadeh 2006	4 miesiące	W próbie klinicznej nie odnotowano przypadków wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - 0 (0%), w tym UTI.
Safari 2010	3/6 miesięcy	Zaparcia: wyjściowo: 26 pacjentów, w wyniku zastosowanego leczenia nastąpiła redukcja epizodów zaparć odpowiednio u 8 oraz 13 chorych po 3 oraz 6 miesiącu od podania BTX-A.
Tarcan 2014	6 tygodni	Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: UTI: 9/31 (29%)
Austin 2021*	48 tygodni	TEAE ogółem: 27 (71,1%), 33 (73,35) oraz 23 (76,7%) SAE: 4 (10,5%), 3 (6,7%) oraz 2 (6,7%) Wycofanie z powodu AE: 1 (2,6%), 0 (0%) oraz 0 (0%) Zgony: 0 (0%), 0 (0%) oraz 0 (0%)

		<p>Odmiedniczkowe zapalenie nerek: 0 (0%), 0 (0%), oraz 0 (0%) UTI** : 7 (18,4%), 13 (28,95) oraz 2 (6,7%) Bakteriomocz* : 5 (13,2%), 5 (11,1%) oraz 6 (20%) Ból głowy** : 1 (2,6%), 4 (8,9%) oraz 1 (3,3%) Zapalenie żołądka i jelit** : 2 (5,3%), 3 (6,7%) oraz 0 (0%) Leukocyturia** : 1 (2,6%), 2 (4,4%) oraz 2 (6,7%) Zapalenie gardła** : 2 (5,3%), 2 (4,4%) oraz 0 (0%) Zapalenie noso-gardzieli* : 0 (0%), 1 (2,2%) oraz 3 (10%) Biegunka** : 0 (0%), 3 (6,7%) oraz 1 (3,3%) Ból brzucha** : 2 (5,3%), 1 (2,2%) oraz 1 (3,3%)</p>
Hui 2020	12 tygodni	Łagodny, przemijający krwimocz: 3 (9,1%)
Banakhkar 2021	6 miesięcy	<p>Poprawa w zakresie nawracających objawowych UTI: 25/32 (78%) Średnia (SD) liczba nawracających objawowych UTI (wartość wyjściowa/po leczeniu BTX-A): 2,87 (0,65) vs 0,93 (1,16).</p>
Franco 2023	Do 4 iniekcji Mediana 82 tygodnie)	<p>Zgony: 0 (0%) Przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 1 (1,1%) AEs ogółem: 95 (100%) TEAEs: 90 (95%) Związane z podaniem leku: 30 (32%) Związane z samym podaniem leku TEAEs: 6 (6,3%) TEAEs związane z leczeniem: 30 (32%) STEAEs: 16 (17%) Związane z leczeniem STEAEs: 3 (93,2)</p>

* wartości przedstawiono odpowiednio dla dawki 50U, 100U, 200U; ** AE dotyczące co najmniej 3% chorych, w którejkolwiek z grupy, występujące w okresie pierwszych 12 tygodni po podaniu BTX-A

W publikacji **Schulte-Baukloh 2002** w okresie obserwacji wynoszącym 4 miesiące nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń dróg moczowych.

Autorzy pracy **Riccobona 2004** podali jedynie, iż u jednego (6,7%) pacjenta wystąpił przypadek bezobjawowego zakażenia dróg moczowych.

Autorzy badania **Kajbafzadeh 2006** zaraportowali brak przypadków wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W próbie klinicznej **Safari 2010** oceniano występowanie zapań przed i po zastosowanym leczeniu. Wyjściowo u 26 pacjentów stwierdzono występowanie zapań. W wyniku zastosowanego leczenia nastąpiła redukcja liczby zapań odpowiednio u 8 oraz 13 chorych po 3 oraz 6 miesiącu od podania BTX-A.

W badaniu **Tarcan 2014** podano, iż leczenie było dobrze tolerowane. U 9 pacjentów (29%) odnotowano wystąpienie zakażenia dróg moczowych.

W próbie klinicznej **Austin 2021** podano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni odsetek chorych u których wystąpiły TEAE wynosił w zależności od dawki leku od 71,1% do 76,7%. Odsetek chorych, doświadczających TEAE w okresie 12 tygodni od podania leku wahał się od 47,4% do 66,7% w zależności od dawki leku. Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 6,7% do 10,5% chorych, w zależności od dawki BTX-A. Nie odnotowano przypadków zgonu, odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz przypadków szerszego oddziaływania BTX-A na dalsze organy. Jeden pacjent, który przyjął najniższą dawkę leku zostały wycofany z dalszej obserwacji z powodu wystąpienia poważnego przypadku zapalenia pęcherza moczowego. Zakażenia dróg moczowych (UTI) były najczęściej występującymi AE i pojawiły się one odpowiednio u 11 (28,9%), 15 (33,3%) oraz 7 (23,3%) chorych, w przypadku podania dawki BTX-A wynoszącej 50U, 100 U oraz 200 U w całym okresie trwania badania. Wśród czterech chorych (2 chorych - dawka 50U, 2 pacjentów - dawka 100U) obserwowane UTI miały charakter ciężki i wymagały hospitalizacji. Większość zaraportowanych UTI wystąpiła w czasie nie krótszym niż 2 tygodnie po iniekcji BTX-A.

Autorzy pracy **Hui 2020** podali, iż w przypadku 3 (9,1%) dzieci odnotowano łagodny, przemijający krwimocz, który ustąpił samoistnie bez konieczności wdrażania dodatkowego leczenia.

W pracy **Banakh** 2021 podano, iż w grupie dzieci poddanych leczeniu BTX-A poprawę w zakresie występowania objawowych, nawracających zakażeń dróg moczowych obserwowano u 25 (78%) chorych. Średnia (SD) liczba nawracających, objawowych UTI raportowana w okresie ostatnich 6 miesięcy przed leczeniem wynosiła 2,87, podczas gdy po 6 miesiącach od zastosowanego leczenia jedynie 0,93.

W badaniu **Franco** 2023 podano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 82 tygodnie (mediana) odsetek chorych u których wystąpiły TEAEs wynosił 95%. Ciężkie zdarzenia niepożądane (STEAE) wystąpiły 17% pacjentów, z czego STEAEs związane z leczeniem u 3,2% chorych. Przerwanie leczenia z powodu TEAEs dotyczyło 1,1% chorych. Nie odnotowano przypadków zgonu. TEAEs związane z leczeniem wystąpiły u 32% pacjentów, z czego najczęściej obserwowano reakcje związane z podaniem leku (28%). Do najczęściej występujących TEAE związanych z leczeniem zaliczono krwimocz, bakteriomocz oraz infekcje dróg moczowych. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badania **Franco** 2023 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. TEAE występujące w czasie trwania badania (występujące u co najmniej 2 pacjentów i 5% chorych w całej kohorcie badanej) BTX-A (Franco 2023)

Rodzaj AE	BTX-A 50 U n (%)	BTX-A 100 U n (%)	BTX-A 200 U n (%)	Łącznie n (%)
1 cykl leczenia				
N	31	39	25	95
Liczba pacjentów z TEAEs	23 (74)	31 (80)	19 (76)	73 (77)
Infekcje dróg moczowych	10 (32)	14 (36)	5 (20)	29 (31)
Bakteriomocz	5 (16)	7 (18)	5 (20)	17 (18)
Ból głowy	2 (6,5)	7 (18)	2 (8,0)	11 (12)
Zapalenie gardła	3 (9,7)	4 (10)	0	7 (7,4)
Leukocyturia	1 (3,2)	3 (7,7)	3 (12)	7 (7,4)
Biegunka	2 (6,5)	2 (5,1)	2 (8,0)	6 (6,3)
Gorączka	1 (3,2)	5 (13)	0	6 (6,3)
Zapalenie nosogardzieli	0	1 (2,6)	4 (16)	5 (5,3)
2 cykl leczenia				
N	9	45	36	90
Liczba pacjentów z TEAEs	7 (78)	34 (76)	31 (86)	72 (80)
Infekcje dróg moczowych	1 (11)	22 (49)	8 (22)	31 (34)
Bakteriomocz	1 (11)	9 (20)	2 (5,6)	12 (13)
Gorączka	0 (0)	6 (13)	3 (8,3)	9 (10)
Krwimocz	2 (22)	4 (8,9)	2 (5,6)	8 (8,9)
Leukocyturia	2 (22)	1 (2,2)	3 (8,3)	6 (6,7)
Ból głowy	1 (11)	3 (6,7)	2 (5,6)	6 (6,7)
Biegunka	1 (11)	2 (4,4)	3 (8,3)	6 (6,7)
Zapalenie żołądka i jelit	2 (22)	3 (6,7)	0 (0)	5 (5,6)
Ból w podbrzuszu	1 (11)	3 (6,7)	1 (2,8)	5 (5,6)
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	0 (0)	5 (11)	0 (0)	5 (5,6)
Grypa	0 (0)	4 (8,9)	1 (2,8)	5 (5,6)

Zapalenie gardła	0 (0)	3 (6,7)	2 (5,6)	5 (5,6)
Zapalenie nosogardzieli	0 (0)	2 (4,4)	3 (8,3)	5 (5,6)
3 cykl leczenia				
N	5	16	34	55
Liczba pacjentów z TEAEs	4 (80)	10 (63)	21 (62)	35 (64)
Infekcje dróg moczowych	0	4 (25)	8 (24)	12 (22)
Krwiomocz	2 (40)	1 (6,3)	5 (15)	8 (15)
Bakteriomocz	0	3 (19)	4 (12)	7 (13)
Ból głowy	2 (40)	0	1 (2,9)	3 (5,5)
Gorączka	0	0	3 (8,8)	3 (5,5)
4 cykl leczenia				
N	3	4	4	11
Liczba pacjentów z TEAEs	3	2	4	9
Krwiomocz	2	2	2	6
Bakteriomocz	2	0	0	2
Infekcje dróg moczowych	1	1	0	2
Gorączka	0	1	1	2

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AUGUMENTACJI PĘCHERZA W LECZENIU DZIECI Z NADREAKTYWNOŚCIĄ WYPIERACZA WYNIKAJĄCĄ Z USZKODZENIA LUB ROZSZCZEPIENIA KRĘGOSŁUPA (SPINA BIFIDA)

7.1. Wyniki wyszukiwania i charakterystyka badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Chartier-Kastler 2000* [29], oceniające skuteczność augumentacji pęcherza fragmentem jelita krętego w populacji pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego. W badaniu podano jedynie, iż, średnia wieku pacjentów włączonych wynosiła 36,5 lat, nie podano zakresu miary rozrzutu odnośnie wieku, stąd należy przypuszczać, iż populacja w badaniu dotyczy jedynie chorych dorosłych. W badaniu *Chartier-Kastler 2000* wszyscy pacjenci stosowali wcześniej doustne leczenie antycholinergiczne, dodatkowo większość chorych opróżniała pęcherz za pomocą czystego przerywanego cewnikowania (88%). Wszyscy chorzy poddani zostali augumentacji pęcherza poprzez wstawienie fragmentu jelita krętego. Średni czas obserwacji w badaniu wynosił 6,3 (1,25-10,5) lat. Charakterystyka badania *Chartier-Kastler 2000* przedstawiona została w poniżej tabeli.

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - leczenie chirurgiczne

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów w (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Etiologia choroby	Wcześniejsze leczenie Ac (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Rodzaj zastosowanej procedury	Leczenie towarzyszące	Okres obserwacji
<i>Chartier-Kastler 2000</i>	Prospektywne badanie kliniczne (II D)	17 (11M/6K)	36,5 (bd)	SCI:100 %	TAK (co najmniej dwa leki Ac)	CIC: 88%	Augumentacja pęcherza jelitem krętym	bd	6,3 (1,25-10,5) lat

7.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

- Maksymalna pojemność pęcherza moczowego;
- Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania;
- Poprawa w zakresie nietrzymania moczu (w tym suchość socjalna);

7.2.1. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego

W badaniu *Chartier-Kastler 2000* zaraportowano dane dotyczące poprawy wybranych parametrów badania urodynamicznego. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: leczenie chirurgiczne (*Chartier-Kastler 2000*)

Badanie	Okres obserwacji (średnia)	Przed leczeniem, średnia (SD)	Po leczeniu, średnia (SD)	Średnia/mediana % zmiana Wartość p
Maksymalna pojemność pęcherza [ml]				

Chartier-Kastler 2000	5,4 lata	174,1 (103,9)	508,1 (215,8)	+191%; p<0,05
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania [cm H₂O]				
Chartier-Kastler 2000	5,4 lata	65,5 (50,2)	18,3 (7,9)	-72%; p<0,05

W badaniu **Chartier-Kastler 2000** wskazano, iż leczenie chirurgiczne, polegające na powiększeniu pęcherza moczowego fragmentem jelita krętego przyniosło istotną statycznie poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów badania urodynamicznego w szczególności w zakresie zwiększenia pojemności całkowitej pęcherza moczowego średnio o 191% oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza pod koniec fazy wypełniania średnio o 72%.

7.2.1. Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosiła poniżej 40 cm H₂O

W publikacji **Chartier-Kastler 2000** nie podano, jaki odsetek chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu doświadczał ciśnienia wypieracza poniżej 40 cm H₂O.

7.2.2. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu

W publikacji **Chartier-Kastler 2000** zaraportowano dane dotyczące jakiegokolwiek poprawy w zakresie uzyskania przez chorych poprawy w zakresie nietrzymania moczu, analizowano również wystąpienie suchości socjalnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu (suchość socjalna): leczenie chirurgiczne (Chartier-Kastler 2000)

Badanie	Suchość socjalna, n/N (%)		Wartość p
	Przed leczeniem	Po leczeniu	
Chartier-Kastler 2000	Bd	12/17 (71%)	p<0,001

W publikacji **Chartier-Kastler 2000**, wskazano, iż w wyniku zastosowanego leczenia u 15/17 (88,2%) doszło do wystąpienia jakiegokolwiek poprawy w zakresie nietrzymania moczu. Suchość socjalną zdefiniowaną jako trzymanie moczu pomiędzy kolejnymi cewnikowaniami uzyskało 12/17 (71%) pacjentów. U trzech chorych sporadycznie doświadczało wysiłkowego nietrzymania moczu lub okazjonalnych wycieków moczu w porze nocnej. Autorzy badania zaraportowali również, iż w wyniku zastosowanego leczenia żaden z chorych nie doświadczał nietrzymania moczu z parć nagłych.

7.3. Jakość życia

W publikacji **Chartier-Kastler 2000** nie oceniano jakości życia chorych.

7.4. Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne)

W publikacji **Chartier-Kastler 2000** zaraportowano dane dotyczące występowania powikłań po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Powikłania pooperacyjne: leczenie chirurgiczne (Chartier-Kastler 2000)

Badanie	n/N (%)	Komentarz
Chartier-Kastler 2000	Zgon: 0/17 (0%)	Nie odnotowano przypadków powikłań podczas oraz bezpośrednio po
	Niedrożność jelit: 0/17 (0%)	
	Przedłużona inercja (>7 dni) jelita cienkiego i grubego: 2/17 (11,8%)	
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek: 1/17 (5,9%) (o charakterze nawrotowym 1/rok)	

	Zakażenie dróg moczowych (bakteryjne): 5/17 (29%) Spontaniczne rozerwanie pęcherza: 0/17 (0%) Kamica: 0/17 (0%) Biegunka: 0/17 (0%) Zaburzenia pracy jelit: 0/17 (0%)	przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym.
--	---	---

Autorzy badania **Chartier-Kastler 2000** podali, iż brak było przypadków powikłań podczas leczenia chirurgicznego, jak i bezpośrednio po nim. Średni czas hospitalizacji wynosił 21 dni. Nie odnotowano przypadków zgonu, niedrożności jelit, kamicy, zaburzeń pracy jelit jak również spontanicznego rozerwania pęcherza moczowego. U 2 (11,8%) chorych obserwowano przedłużoną inercję jelita cienkiego i grubego, jedna pacjentka doświadczyła nawracającego ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, podczas gdy 5 (29%) chorych skarżyło się na bakteryjne zapalenie dróg moczowych.

Warto nadmienić, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia chirurgicznego zawarte w publikacji **Chartier-Kastler 2000**, ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji nie odzwierciedlają w pełni profilu bezpieczeństwa leczenia operacyjnego. W najnowszych wytycznych EUA w rozdziale dotyczącym augmentacji pęcherza moczowego opisano, iż powikłania i odsetek rewizji w tej grupie pacjentów poddanych augmentacji pęcherza jest wysoki. Całkowity odsetek zdarzeń, w tym powikłania chirurgiczne i medyczne, może osiągnąć nawet 30%, z podziałem na 65% powikłań medycznych i 35% powikłań chirurgicznych. Do najczęstszych powikłań medycznych można zaliczyć infekcje dróg moczowych oraz dysfunkcję jelita, podczas gdy do powikłań chirurgicznych niedrożność jelita cienkiego, kamienie, perforacja pęcherza [30, 31].

Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek chorych oraz fakt, że odsetek powikłań wyraźnie wzrasta wraz z wydłużaniem się czasu po zabiegu grupa pediatryczna narażona jest szczególnie na ryzyko powikłań i reoperacji. W świetle najnowszych danych odsetek reaugmentacji wynosi do 13%. Wytyczne EAU wskazują, iż 10 letnie skumulowane ryzyko komplikacji w postaci rozerwania pęcherza moczowego może wynosić 6,4%, niedrożności jelita cienkiego - 10,3%, wystąpienia kamieni nerkowych - 36% oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek, które zaraportowano u około jednej trzeciej chorych [30]. Należy brać pod uwagę nie tylko powikłania chirurgiczne; także powikłania metaboliczne takie jak zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, spadek poziomu witaminy B12 i utrata gęstości kości [31]. Ponadto cystoplastyka augmentacyjna wiąże się z ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego. Dokładny mechanizm kancerogenezy pozostaje nieznany i może być trudny do zidentyfikowania ze względu na długi okres utajenia między ekspozycją a wystąpieniem nowotworu złośliwego. Niedawno opublikowany przegląd systematyczny oceniający ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego po zabiegu augmentacji pęcherza na podstawie danych z 57 artykułów wykazał, że szacowana częstość występowania jakiegokolwiek nowotworu wynosiła od 0 do 272,3 na 100 000 pacjentów/rok. Najczęstszym typem histologicznym był gruczolakorak (51,6%). Zmiany złośliwe występowały głównie w zespoleniu jelitowo-moczowym (50%). Średni okres utajenia wynosił 19 lat, a większość zmian złośliwych rozpoznano po ponad 10 latach od zabiegu (90%) [32].

8. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ VESOXX® I TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A W LECZENIU NEUROGENNEJ NADREAKTYWNOŚCI WYPIERACZA U DZIECI Z USZKODZENIEM LUB ROZSZCZEPIENIEM KRĘGOSŁUPA (SPINA BIFIDA)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo z podaniem toksyny botulinowej typu A. Zatem, zgodnie z schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [1] przeprowadzono dodatkowy, oddzielny przegląd systematyczny celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie zestawienia danych dla porównywanych interwencji.

W pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę heterogeniczności badań włączonych do zestawienia, w celu oceny jego zasadności i wiarygodności.

8.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych

Pod względem metodologicznym wszystkie zidentyfikowane badania miały charakter prospektywny. Badania *Buyse 1995* jak również publikacje *Schulte-Bauklah 2002*, *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Tarcan 2011*, *Hui 2020*, *Banakhhar 2021* oraz *Franco 2023* stanowiły poprawie zaprojektowane próby kliniczne o charakterze prospektywnym bez grupy kontrolnej typu pre/posttest. Badania *Safari 2010* o *Austin 2021* to randomizowane badania kliniczne, posiadające grupę kontrolną.

Analizując potencjalne różnice kliniczne pomiędzy badaniami dla interwencji/komparatorów warto zaznaczyć, iż do badania *Buyse 1995* (publikacje *Buyse 1995*, *Buyse 1998* oraz *Humblet 2015*) włączono 15 pacjentów w wieku 6,1 lat z rozpoznaniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (w połączeniu z dysynergią zwieraczowo-wypieraczową u 11 chorych) o podłożu neurogennym. Spośród 15 chorych włączonych do badania, u 13 przyczyną nadreaktywności wypieracza było uszkodzenie lub rozszczepienie kręgosłupa (*spina bifida*). Wszyscy chorzy przyjmowali wcześniej leki antycholinergiczne (doustną oksybutyninę). Ponadto, wszyscy pacjenci włączeni do badania opróżniali pęcherz za pomocą czystego, przerywanego cewnikowania.

Do badań *Schulte-Bauklah 2002*, *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Tarcan 2014*, *Austin 2021*, *Hui 2020*, *Banakhhar 2021* oraz *Franco 2023* włączono odpowiednio 17, 15, 26, 30, 31, 113, 33, 32 oraz 95 dzieci z rozpoznaniem neurogennej nadreaktywności wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*myelomeningocele*). Średni wiek w momencie włączenia wynosił od 5,8 do 15,58 lat zależności od badania. Analizując dane dotyczące etiologii NDO, autorzy badań *Schulte-Bauklah 2002*, *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, *Tarcan 2014* *Banakhhar 2021* zrekrutowali wyłącznie pacjentów z rozszczepieniem kręgosłupa (MMC), w badaniu *Hui 2020* uczestniczyły wyłącznie dzieci z uszkodzeniem kręgosłupa (SCI), podczas w próbach klinicznych *Austin 2021* oraz *Franco 2023* uczestniczyły obie grupy chorych. Dodatkowymi kryteriami włączenia poza wcześniejszym leczeniem antycholinergicznym były: badaniu *Schulte-Bauklah 2002*, *Tarcan 2014* oraz *Austin 2021* stwierdzona inkontynencja. Do badania *Banakhhar 2021* włączono dzieci z nawracającymi, objawowymi infekcjami dróg moczowych (UTI). Wszyscy chorzy przyjmowali wcześniej leki antycholinergiczne (głównie doustną oksybutyninę). Ponadto, większość chorych włączonych do badań dla komparatora opróżniali pęcherz za pomocą przerywanego cewnikowania. Wyjątek stanowi badanie *Schulte-Bauklah 2002*, gdzie 94% stosowało cewnikowanie jako metodę opróżniania pęcherza.

W badaniu *Buyse 1995* pacjenci przyjmowali gotowy roztwór OXYins o stężeniu 0,1% podawany w dawce 0,2 mg/kg m.c. dwa razy dziennie dopęcherzowo. Dawkowanie toksyny botulinowej typu A wahało się od 6U do

12U/kg m.c. Dawka maksymalna wynosiła od 50U do 360 U. W większości badań ocenę skuteczności leczenia BTX-A przeprowadzono po pojedynczym podaniu BTX-A. Wyjątek stanowiły badanie *Riccobona 2004*, gdzie chorzy po upływie 12 miesięcy od podania I iniekcji BTX-A, powtórzyli leczenie (brak danych odnośnie do informacji ilu chorych powtórzyło leczenie), badanie *Tarcan 2014* gdzie 9 chorym podano dwie dawki iniekcji BTX-A, podczas gdy jeden chory otrzymał trzy dawki BTX-A oraz publikacja *Franco 2023* zastosowano do 4 iniekcji BTX-A.

Okres leczenia w badaniu *Buysse 1995* wynosił 24 miesiące (analiza pierwotna), dostępne były również wyniki po 15 latach leczenia (*Humblet 2016*). W badaniach dla BTX-A okres obserwacji wynosił od 2 tygodni do 82 tygodni (mediana) po podaniu BTX-A.

W zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach dla interwencji/komparatora analizowano: maksymalną pojemność pęcherza, podatność pęcherza oraz ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania, obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) oraz poprawę w zakresie nietrzymania moczu. Poprawę w zakresie nietrzymania moczu oceniano w oparciu o dane przekazywane przez chorych w prowadzonym dzienniczku mikcji, jednakże w badaniach brak było jednoznacznych definicji odnośnie do analizowanego punktu końcowego. W zakresie oceny bezpieczeństwa zbieżność ocenianych punktów końcowych była nieznaczna, biorąc pod uwagę różnice w sposobie podawania i mechanizmie działania porównywanych technologii. Podsumowując, w wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności stwierdzono istnienie różnic pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatora. Zatem zestawienie danych przedstawione poniżej ma charakter wyłącznie **poglądowy i nie powinno stanowić podstawy do wnioskowania o przewadze którejkolwiek interwencji.**

Tabela 22. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: OXYins vs BTX-A

Cecha/Parametr	BTX-A									
	Schulte-Baukloh 2002	Riccobona 2004	Kajbafzadeh 2006	Safari 2010	Tarcan 2014	Austin 2021	Hui 2020	Banakhar 2021	Franco 2023	
Liczba zidentyfikowanych badań możliwych do wykorzystania w analizie pośredniej	17	15	26	30	31	113	33	32	95	
Wielkość próby, N	15/13									
Wiek, średnia (zakres)	6,1 (0,6-13,75)	5,8 (2,3-7,7)	6,9 (3,5-13)	6,58 (bd)	7,95 (5-13)	11,3 (bd)	15,58 (bd)	Bd	12 (8;14) ^Λ	
Podłoże neurogennej nadreaktywności wypiercza	SB + SCI	MMC	MMC	MMC	MCC	MMC+SCI	SCI	MMC	MMC+SCI	
Wcześniejsze leczenie Ac (jeśli możliwe)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
Opróznianie pęcherza poprzez cewnikowanie	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
Nietrzymanie moczu wyściovio	100%	bd	Bd	Bd	100%	100%	bd	Bd	bd	
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD)	114,2 (15,2)	136,34 (45,71) 154 (bd)	102,8 (6,3)	176,17 (85,62)	153,9 (bd)	202,3* 179,2* 169,1*	163,44 (56,49)**	148 (78)	I iniekcja: 155 ^Λ II iniekcja: 180 ^Λ III iniekcja: 148 ^Λ	
Compliance pęcherza, średnia (SD)	2,5 (bd)	20,3 (26,5)	bd	Bd	2,38 (bd)	Bd	bd	Bd	bd	
Cisnienie wypiercza pod koniec fazy wypełniania, średnia (SD)	57 cm H ₂ O dla 24 m-cy 52,5 dla 15 lat	Bd	bd	Bd	Bd	56,7 (bd)* 56,5 (bd)* 58,2 (bd)*	bd	bd	bd	

Charakterystyka populacji

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wywieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)



Cecha/Parametr	BTX-A								
	Schulte-Baukalah 2002	Riccobona 2004	Kajbafzadeh 2006	Safari 2010	Tarcan 2014	Austin 2021	Hui 2020	Banakhar 2021	Franco 2023
OXYins 0,1%									
Buyse 1995									
Interwencja: dawkowanie, sposób podania	OXYins 0,1% dawce 0,2 mg/kg (max dawka 5 mg) m.c. dwa razy dziennie	Botox® 10U/kg m.c./ (max dawka 360 IU)/ 2 iniekcje	Botox® 10U/kg m.c./ 1 iniekcja	Dysport® 10U/kg m.c./ 1 iniekcja	Botox® 10U/kg m.c. (max dawka 300 IU)/1-3 iniekcji	Botox® w dawce max 6 mg/kg m.c. (dawki 50U, 100U oraz 200U)/1 iniekcja	Botox® 10U/kg m.c. (max dawka 200U)/1 iniekcja	Botox® 200 U lub 300 U/ 1 iniekcja	Botox® w dawce max 6 mg/kg m.c. (dawki 50U, 100U oraz 200U)/do 4 iniekcji
Okres obserwacji/ leczenia dla którego dostępne byłyby wyniki	4, 24 m-ce oraz 15 lat	12 m-cy po każdej iniekcji	4 m-ce	6 m-cy	6 tygodni	48 tygodni	12 tygodni	6 miesięcy	82 tygodnie (mediana)
Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Suchość socjalna	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Maksymalna pojemność pęcherza	+	+	+	+	+	+	***	+	+
Compliance pęcherza	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Ciśnienie wywieracza pod koniec fazy wypełniania	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Jakość życia	-	-	-	-	-	-	+(I-QoL)	-	-
Bezpieczeństwo	+	+	+	+	+	+	+	-	+

*odpowiednio dla dawki 200U, 100U oraz 50U; ** maksymalna pojemność pęcherza w momencie pierwszego epizodu NDO; *** maksymalne ciśnienie wywieracza w momencie pierwszego epizodu NDO; ^ mediana (IQR). ^^ po 1,2 oraz 3 cyklu leczenia

8.2.Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej VESOXX® oraz toksyny botulinowej typu A w populacji dzieci

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej chlorowodoru oksybutyniny w stężeniu 0,1% oraz toksyny botulinowej typu A we wnioskowanej populacji pacjentów w zakresie zbieżnych punktów końcowych.

Tabela 23. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej OXYins 0,1% vs BTX-A

Cecha/Parametr	BTX-A									
	OXYins 0,1%	Schulte-Bauklah 2002	Riccobona 2004	Kajbafzadeh 2006	Safari 2010	Tarcan 2014	Austin 2021	Hül 2020	Banakhor 2021	Franco 2023
Wielkość próby, N	15/13	17	15	26	30	31	113	33	32	95
Wybrane parametry badania urodynamicznego										
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia % zmiana	+41%* +88%**	+56% I iniekcja:+118 %** II iniekcja: +91%**	+163%	+34-40%	+51,5%^^	+31,5%^^^ +21,7%^^^ +36,7%^^^	+50%	+94%	I iniekcja:31 (18; 106) ^a II iniekcja: 51 (3; 83) ^a III iniekcja: 107 (41; 170) ^a	
Compliance pęcherza, średnia % zmiana	+355%*	+121,6% I iniekcja:+180 %** II iniekcja: +134%	-	-	+324%	-	-	-	-	
Cięnienie wypiercza pod koniec fazy wypełniania, średnia % zmiana	-56%* -46%** -53%***	-	-	-	-	-48%^^^ -35,6%^^^ -22,1%^^^	-	-	-	
Poprawa w zakresie nietrzymania moczu										
Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu	77%* 77%**	100%	88%	97%#	3,3%#	-	-	-	-	
Odpyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR), przed/po leczeniu, liczba chorych	5/3***	3/0	15/11	14/9##	0/0	-	-	-	-	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wywieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)



Cecha/Parametr	OXYYins 0,1%	BTX-A								
	Buyse 1995	Schulte-Baukiah 2002	Riccobona 2004	Kajbafzadeh 2006	Safari 2010	Tarcan 2014	Austin 2021	Hui 2020	Banakhkar 2021	Franco 2023

Bezpieczeństwo

Poszczególne AE, %	Łagodne AE: 4 przypadki	Jakiekowiek AE: 0	Bezoobjawowe UTI: 6,7%	Istotne AE: 0 UTI: 0	Zaparcia redukcja u części chorych	Najczęstsze AE – UTI: 29%	Najczęstsze ogółem: 76,7%/73,35 %/ 71,1%^^^	Kniwimoc z: 9,1%	AE: 100% Najczęstsze UTI
	Miejscowe AE: 1**/ 0**								

*wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 4 miesiąca; ** wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 24 miesiące; ** wyniki dla okresu leczenia wynoszącego 15 lat; ^ wyniki dla 3 miesięcy, ^^ odpowiednio po 3 oraz 6 m-cu obserwacji; ^^ odpowiadnio dla dawki 200U, 100U oraz 50U; # przedstawiono dane dla suchości sojalnej; ## liczba moczwodów, * mediana (IQR). &# po 1,2 oraz 3 cyklu leczenia

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż obie porównywane interwencje skutkują istotną poprawą w zakresie parametrów badania urodynamicznego w tym zwiększeniem maksymalnej pojemności pęcherza, wzrostem podatności pęcherza jak również redukcją maksymalnego ciśnienia wywieracza w fazie wypełniania. Obie terapie są skuteczne w uzyskiwaniu poprawy w zakresie nietrzymania moczu u znacznej. Zastosowanie obu interwencji wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych jednakże ich charakter jest odmienny ze względu m.in. na odmienny mechanizm działania porównywanych leków.

Podsumowując, ze względu na stwierdzoną heterogeniczność kliniczną w zakresie populacji włączonej do badania, pod względem wyjściowych parametrów uzyskanych w badaniach urodynamicznych jak również wyjściowego ryzyka nietrzymania moczu, rozbieżności w okresie leczenia/obserwacji mające niewątpliwie wpływ na wielkość uzyskanych efektów klinicznych, ryzyka niedoraportowania danych z zakresu bezpieczeństwa przedstawione zestawienie ma wyłącznie charakter poglądowy i nie powinno stanowić podstawy do wnioskowania o przewadze którejkolwiek interwencji.

9. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ VESOXX® I LECZENIA CHIRURGICZNEGO W LECZENIU NEUROGENNEJ NADREAKTYWNOŚCI WYPIERACZA U OSÓB Z USZKODZENIEM LUB ROZSZCZEPIENIEM KRĘGOSŁUPA (SPINA BIFIDA)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w stężeniu 0,1% z leczeniem chirurgicznym polegającym na powiększeniu pęcherza moczowego (tj. augmentacja pęcherza fragmentem jelita, autoaugmentacja). Zatem, zgodnie z schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [1] przeprowadzono dodatkowy, oddzielny przegląd literatury celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego/zestawienia danych dla porównywanych interwencji.

W pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę heterogeniczności badań włączonych do zestawienia, w celu oceny jego zasadności i wiarygodności.

9.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych

Pod względem metodologicznym oba badania stanowiły poprawnie zaprojektowane próby kliniczne o charakterze prospektywnym bez grupy kontrolnej (II D).

Analizując różnice w populacji włączonej do zestawienia badań do pracy *Buyse 1995* (publikacje *Buyse 1995*, *Buyse 1998* oraz *Humblet 2015*) włączono 15 pacjentów w wieku 6,1 (zakres: 0,6-13,75) lat z rozpoznaniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (w połączeniu z dyssynergią zwieraczowo-wypieraczową u 11 chorych) powstałą w wyniku uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). Spośród 15 chorych włączonych do badania, u 13 przyczyną neurogennej nadreaktywności wypieracza było uszkodzenie lub rozszczepienie kręgosłupa (*spina bifida*). Wszyscy chorzy przyjmowali wcześniej leki antycholinergiczne (doustną oksybutyninę). Ponadto, wszyscy pacjenci włączeni do badania opróżniali pęcherz za pomocą czystego, przerywanego cewnikowania.

Do badania *Chartier-Kastler 2000* oceniającego efekty leczenia chirurgicznego włączono pacjentów w wieku 36,5 lat (średnia) z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia kręgosłupa, którzy przyjmowali wcześniej leczenie antycholinergiczne. Odsetek chorych, którzy w celu opróżnienia pęcherza stosowali czyste, przerywane okresowe cewnikowanie wynosił w badaniu *Chartier-Kastler 2000* - 88%. W celu powiększenia pęcherza stosowano fragment jelita cienkiego (jelito kręte). Okres obserwacji po zastosowanym leczeniu wynosił średnio 6,3 lata. Badanie urodynamiczne przeprowadzono 5,4 lata po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym.

Analizując spójność punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia porównywanych metod leczenia w obu porównywanych grupach oceniano poprawę w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego w tym powiększenia pojemność pęcherza oraz zmniejszenia ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania. Ponadto analizowano również dane z zakresu poprawy nietrzymania moczu, przy czym w badaniu *Chartier-Kastler 2000* przedstawiono informacje dotyczące jakiegokolwiek poprawy w zakresie nietrzymania moczu oraz występowania suchości socjalnej. W zakresie spójności punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii biorąc pod uwagę, iż porównywane technologie medyczne stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/ leczenie chirurgiczne) zbieżność punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa jest ograniczona.

Podsumowując, ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną badań włączonych do analizy, wynikającą zarówno z różnic w zakresie populacji włączonych do badań jak również różnic w zakresie wyboru punktów końcowych zdecydowano o odstąpieniu od wnioskowania porównawczego ograniczając się do zestawienia danych klinicznych w zakresie części zbieżnych punktów końcowych **bez wyraźnego wnioskowania odnośnie przewagi którejkolwiek z badanych terapii.**

Tabela 24. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne

Cecha/Parametr	Buyse 1995	Chartier-Kastler 2000	
Liczba zidentyfikowanych badań możliwych do wykorzystania w analizie pośredniej	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej (II D)	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej (II D)	
Wielkość próby, N	15/13	17	
Wiek, średnia, lata (zakres)	6,1 (0,6-13,75)	36,5 (bd)	
% chorych z NDO	100%	100%	
Podłoże nadreaktywności wypieracza	SB + SCI	SCI	
Wcześniejsze leczenie Ac (jeśli możliwe)	TAK	TAK	
Opróżnianie pęcherza poprzez cewnikowanie, %	100%	88%	
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia	114,2 ml	174,1 ml	
Podatność pęcherza, średnia	2,5 ml/cm H ₂ O	-	
Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia	-	-	
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania, średnia	57 cm H ₂ O dla 24 m-cy 52,5 dla 15 lat	65,5 cm H ₂ O	
Interwencja dawkowanie, czas trwania leczenia	OXYins 0,1% dawce 0,2 mg/kg (max dawka 5 mg) masy ciała dwa razy dziennie	Augumentacja pęcherza fragmentem jelita krętego	
Okres obserwacji/ leczenia dla którego dostępne byłyby wyniki	4, 24 m-ce oraz 15 lat	6,3 lata*	
Oceniane punkty końcowe:	Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu	+	+
	Suchość socjalna	-	+
	Maksymalna pojemność pęcherza	+	+
	Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia	-	-
	Compliance pęcherza	+	-
	Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania	+	+
	Jakość życia	-	-
	Bezpieczeństwo	+	+**

* od momentu wykonania zabiegu chirurgicznego do ostatniego badania urodynamicznego wynosił 5,4 lata; **powikłania pooperacyjne

9.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej chlorowodoru oksybutyniny w stężeniu 0,1% oraz leczenia chirurgicznego

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników zbieżnych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa chlorowodoru oksybutyniny w stężeniu 0,1% oraz leczenia chirurgicznego w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej.

Tabela 25. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej: OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne

Wyniki	OXYins 0,1%	Leczenie chirurgiczne
	Buyse 1995	Chartier-Kastler 2000
Wielkość próby, N	15/13	17
Wybrane parametry badania urodynamicznego		
Maksymalna pojemność pęcherza [ml], średnia % zmiana	+88% ^{^^}	+191%
Maksymalne ciśnienie wypieracza [cm H ₂ O], średnia % zmiana	-	-
Compliance pęcherza [ml/ cm H ₂ O], średnia % zmiana	+344%* [^]	-
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania, [cm H ₂ O], średnia % zmiana	-46%* ^{^^}	-72%
Nietrzymanie moczu		
Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu, %	77% ^{^^}	88,2%

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ wartość dla 4 m-cy; ^^ wartość dla 24 m-cy leczenia;

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż w obie stosowane formy leczenia skutkują uzyskaniem istotne poprawy w zakresie parametrów badania urodynamicznego w tym wzrostem maksymalnej pojemności pęcherza, redukcji maksymalnego ciśnienia wypieracza w fazie wypełniania jak również wzrostem podatności pęcherza. Obie terapie są skuteczne w uzyskiwaniu poprawy w zakresie nietrzymania moczu. Obie interwencje wiązały się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych/ powikłań pooperacyjnych, jednakże biorąc pod uwagę iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/ leczenie chirurgiczne) raportowane zdarzenia miały odmienny charakter. Jednakże, na podstawie zgromadzonych danych można stwierdzić, iż leczenie chirurgiczne niesie za sobą ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań (w tym tych wymagających wydłużenia czasu hospitalizacji, konieczności reoperacji), czego nie doświadczają chorzy stosujący OXYins. Podsumowując, ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną badań włączonych do analizy, wynikającą zarówno z różnic w zakresie populacji włączonych do badań jak również różnic w zakresie wyboru punktów końcowych zdecydowano o odstąpieniu od wnioskowania porównawczego ograniczając się do zestawienia danych klinicznych w zakresie części zbieżnych punktów końcowych **bez wyraźnego wnioskowania odnośnie przewagi którejkolwiek z badanych terapii**

10. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU OKSYBUTYNINY PODAWANEGO DOPĘCHERZOWO W PĘCHERZU NEUROGENNYM

10.1. Efektywność kliniczna chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym

10.1.1. Wyniki wyszukiwania

Dodatkowo, identyfikowano łącznie 17 badań (*Amark 1998a* [1], *Amark 1998b* [2], *Connor 1994* [5], *Ferrara 2001* [6], *Greenfield 1991* [8], *Guerra 2007* [9], *Haferkamp 2000* [10], *Hirsch 2017* [11], *Holland 1997* [12], *Kaplinsky 1996* [13], *Kasabian 1994* [14], *Lehnert 2012* [15], *Madersbacher 1995* [18], *Mizunaga 1994* [19], *Painter 1996* [20] oraz *Palmer 1997* [22], *van der Heijkant 2019* [27]) niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, jednakże dostarczających dowodów naukowych dla efektywności klinicznej chlorowodorku oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii. Badania te cechują się zróżnicowaną wiarygodnością. Większość odnalezionych publikacji stanowią serie przypadków o charakterze retrospektywnym, jedynie niewielka część prac stanowi prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej.

Populacja włączona do badań jest szersza i bardziej różnorodna niż populacja wnioskowana, głównie pod względem rodzaju dysfunkcji pęcherza oraz etiologii choroby. Wszyscy pacjenci otrzymywali wlewki z chlorowodorku oksybutyniny. W zdecydowanej części badań pacjenci lub ich opiekunowie samodzielnie przygotowywali roztwór z użyciem kruszonych tabletek oksybutyniny. Samodzielne przygotowywanie roztworu o określonym stężeniu przez chorych może przełożyć się na obserwowany profil bezpieczeństwa leczenia (zwiększenie częstości obserwowanych AE) oraz *compliance* w badaniu, ponadto konieczność ciągłego przygotowania leku zwiększa ryzyko przerwania leczenia. Stężenia substancji aktywnej w roztworze wahały się od 0,017% do 0,2%. Najwięcej badań przeprowadzono dla stężeń wynoszących 0,017% oraz 0,05%. Zastosowano również zróżnicowane dawkowanie. Zakres dawki jednorazowo podawanej do pęcherza wynosił od 0,1 mg/kg m.c. do 0,3 mg/kg m.c., jednakże w przeważającej części badań, zastosowano dawkę 0,1 mg/kg m.c. Okres obserwacji/leczenia w badaniach różnił się i wynosił od kilku miesięcy do kilku lat. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze antycholinergik i (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYIns	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
Amark 1998a	Prospektywne, otwarte (IID)	39 (23M/16K)	7,9 (0,5-18)	MMC: 26 Inne: 13	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYIns 0,1mg/kg; oksybutynina rozpuszczona w 0,9% NaCl, pH 5,0, podawana docewnikowo 2x dziennie Stężenie: 0,05%	Wykonano badanie urodynamiczne przed rozpoczęciem leczenia, kolejne 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Ocena odbywała się co 6 miesięcy; oceniane parametry: - compliance, - objawy związane z nietrzymaniem moczu, - USG górnych i dolnych dróg moczowych	bd/2,25 roku
Amark 1998b	Prospektywne, otwarte (II D)	13 (8M/5K)	9,3 (1-15)	MMC: 12 Inne: 1	bd	CIC: 100%	OXYIns 0,07-0,17 mg/kg podawana docewnikowo 2x dziennie Stężenie: 0,05%	Badanie cystometryczne przed rozpoczęciem leczenia, kolejne po miesiącu	min. 1 miesiąc/bd
Connor 1994	Prospektywne, otwarte (IID)	13 (9M/4K)	8,7 (1-19)	MMC: 13	TAK: 100%	Bd	OXYIns, 5mg rozpuszczana w 10 ml sterylnej wody do wstrzykiwań, podawana docewnikowo 2x dziennie Stężenie: 0,05%	Badanie cystometryczne wykonywane przed rozpoczęciem leczenia i 3 godz. po podaniu leku	3 miesiące/4-9 miesięcy
Ferrara 2001	Retrospektywne (IV C)	34 (bd)	Bd	MMC: 34	bd	CIC: bd	OXYIns, średnia dawka 0,1-0,2 mg/kg, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 2-3x dziennie Stężenie: 0,05%	Badanie urodynamiczne, USG nerek i cystografie młkcyjną, wykonywano przed i po leczeniu	bd/ 3 lata
Greenfield 1991	Retrospektywne (IV C)	10 (7M/3K)	Bd (4-18)	SB: 9 Inne: 1	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYIns, średnia dawka 0,1-0,2 mg/kg, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 2-3x dziennie Stężenie: 0,05%	Badanie urodynamiczne	bd
Guerra 2007	Retrospektywne (IV C)	63 (31K/31M)	9,5 (4,42)	SB: 56 Inne: 6	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYIns, roztwór gotowy zawierający 5 mg oksybutyniny rozpuszczony w 10 ml	Badanie urodynamiczne, dzienniczki mikcji	6 (1-17) miesięcy

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wyperacza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)



Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wznieśniejse antycholinergik i (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYins	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
							wody destylowanej. Średnia dzienna dawka wynosiła 0,4 mg/kg/dzień Dodatkowo chorzy nadal mogli stosować i doustną oksybutyniny (N=56) w dawce dziennej wynoszącej 0,4 mg/kg /dzień		
Heferkamp 2000	Prospektywne, kohortowe (II D)	32 (18M/14K)	12 (1-34)	SCI :17 MMC: 15	TAK: 87,5%	CIC: 100%	Leczenie rozpoczynano od dawki 0,3 mg/kg m.c. na dzień. U pacjentów, u których nie osiągnięto efektu terapeutycznego (n=11), zwiększano stopniowo dawkę o 0,2 mg/kg m.c. dziennie, do maksymalnej dawki 0,9mg/kg masy ciała na dzień. Lek podawano dopęcherzowo 3x dziennie. Stężenie leku: 0,03%	Badanie wideo-urodynamiczne wykonano 2-4 tygodnie po rozpoczęciu podawania leku. Ponowna ocena 2-4 tygodnie po każdym zwiększeniu dawki. Badania wideo-urodynamiczne były wykonywane wg kryteriów ICS	bd
Hirsch 2017	Retrospektywne (IV C)	30 (12M/18K)	12,7 (bd)	MMC: 27 Inne: 3	TAK: 100%	Bd	OXYins 10 ml 0,1% roztworu, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 2-4 x dziennie. Stężenie leku: 0,1%	Bd	bd/5,5 roku
Holland 1997	Prospektywne (IV C)	7 (bd)	7,5 (2,5-15)	SB: 6 Inne: 1	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYins, 0,1 mg/kg m.c., wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 3x dziennie. Stężenie leku: 0,015%	Badanie podmiotowe/badanie urodynamiczne przed włączeniem do badania	bd/1 rok
Kaplinsky 1996	Retrospektywne (IV C)	28 (15M/1K)	bd (3-18)	MMC: 27 Inne: 1	TAK: 98%	CIC: 100%	OXYins, 5mg/10ml 0,9% NaCl; wprowadzana dopęcherzowo przez	U wszystkich pacjentów wykonano badanie urodynamiczne przed rozpoczęciem dopęcherzowego podawania oksybutyniny. 21	bd/ 35 miesięcy (3-67)

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze antycholinergiki (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYins	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
							cewnik 2x dziennie Stężenie leku: 0,05%	pacjentów miało wykonane badanie 1-3 miesięcy ro rozpoczęciu terapii, potem powtarzane regularnie. U 7 pacjentów po podaniu leku wystąpiły efekty antycholinergiczne; nie byli oni dalej oceniani.	
<i>Kasabian 1994</i>	Retrospektywne (IV C)	11 ^{AI} (bd) 7 ^{AA} (bd)	7,7 (4-12) ^A 31,5 (19-33) ^{AA}	MMC: 11 ^A SCI: 5 ^{AA} Inne 2 ^{AA}	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYins, 5mg rozpuszczone w 20-30 ml 0,9% NaCl, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 2x dziennie Stężenie leku: 0,017-0,025%	Badanie cystometryczne było wykonywane przed pierwszym podaniem dopęcherzowym, 30 minut po pierwszej dawce oraz 3 i 6 miesięcy później.	bd/bd
<i>Lehnert 2012</i>	Retrospektywne, obserwacyjne (IV C)	11 (bd)	12,5 (bd)	MMC: 11	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYins, 0,3 mg / kg masy ciała, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 3xdziennie Stężenie leku: bd	Wszyscy pacjenci byli poddawani pełnej ocenie klinicznej, badaniu USG i badaniu urodynamicznemu co 12 miesięcy	bd / 3,6 roku
<i>Madersbacher 1995</i>	Prospektywne (II D)	6 (bd)	Bd	SCI: 6	bd	CIC: 100%	OXYins, 5 mg, rozpuszczone w 30ml wody; podawana dopęcherzowo przez cewnik. Stężenie leku: 0,017-0,017%	Badanie cystometryczne przeprowadzane 20 min i 2h (innego dnia) po jednorazowej dawce 5 mg podanej dopęcherzowo (przeprowadzono u 3 pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym).	bd
<i>Mizunaga 1994</i>	Prospektywne, OL (II D)	17 (9M/8K)	12,3 (4-45)	MMC: 5 Inne: 2	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYins, 5mg/10ml, pH 5,85, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik Stężenie: 0,05%	Badanie cystometryczne zostało wykonane u wszystkich pacjentów, przed pierwszym dopęcherzowym podaniem oksybutyniny, a następnie powtórzone po godzinny przebywaniu rozworu w pęcherzu. Kolejne badanie cystometryczne przeprowadzono u 13 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przez miesiąc. Pacjenci subiektywnie oceniali parametry dotyczące	2-16 miesięcy (11,1 miesiąca) /bd

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wyperacza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)



Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Podłoże choroby	Wcześniejsze antycholinergik i (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYins	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
								nietrzymanie moczu i zdarzeń niepożądanych	
Painter 1996	Retrospektywne (IV C)	30 (18M/12K)	8,6 (1-17)	MMC: 30	TAK: 87%	CIC: 100%	OXYins: wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik dopęcherzowo 2x dziennie Stężenie: 0,05%	Badanie cystometryczne przeprowadzono przed rozpoczęciem terapii i w trakcie okresu obserwacji.	bd/2-26 miesięcy (średnia: 13 miesięcy)
Palmer 1997	Retrospektywne (IV C)	23 (bd)	Bd (5-11)	MMC: 23	TAK (bd)	CIC: 100%	OXYins: wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 3 razy dziennie Stężenie: 1,25 mg w 5 ml	Nie dotyczy – ocena ryzyka zaprzestania leczenia	5 (bd) lat
van der Heijikant 2019	Prospektywne, OL (II D)	20 (9M/11K)	13 (4-17)	MMC: 15 SCI: 1 Inne: 4	TAK (bd)	CIC: 100%	OXYins: w dawce 0,3-0,6 mg/kg/dziennie w dawce podzielonej na 2-3 podania	Badanie urodynamiczne	2 tygodnie

^ - dzieci; ^^ - dorośli; * podawano także dwie inne interwencje; wszyscy pacjenci zostali poddani 3 interwencjom, jednakże ani lekarz ani pacjent w momencie podania nie wiedział, jaka interwencja otrzymała; wyniki dla 2 pozostałych nie są przedmiotem rozważań, stąd nie zostały one przedstawione; **mediana & chyba, że przedstawiono inaczej; # przedstawion jedynie dane dla grupy przyjmującej interwencję

10.1.2. Skuteczność kliniczna

W zidentyfikowanych badaniach w ramach oceny efektywności klinicznej chlorowodorku oksybutyniny podawanej dopęcherzowo oceniano następujące punkty końcowe:

- Maksymalna pojemność pęcherza moczowego;
- Maksymalne ciśnienie wypieracza;
- Podatność pęcherza;
- Ciśnienie wypieracza, przy którym dochodzi do wycieku moczu;
- Pojemność pęcherza, przy której dochodzi do wycieku moczu;
- Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosi poniżej 40 cm H₂O;
- Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR);
- Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu;
- Suchość socjalna.

Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego

Szczegółowe wyniki dla analizowanego punktu końcowego zestawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 27 .Skuteczność kliniczna w zakresie poprawy wybranych parametrów badania urodynamicznego: OXYins w populacji dzieci

Badanie	Przed leczeniem, średnia (SD)	Po leczeniu, średnia (SD)	Średnia % zmiana, wartość p
Maksymalna pojemność pęcherza moczowego [ml]			
<i>Connor 1994</i>	Bd	Bd	+41% (95%CI:-25; 95%) dla 10 pts
<i>Ferrara 2001</i>	132 (103)	226 (118)	Bd
<i>Greenfield 1991</i>	Bd	Bd	Zakres: 11-335%
<i>Guerra 2007</i>	200,48 (100,49)	243,63 (118,87)	+22%, p<0,001
<i>Haferkamp 2000</i>	39,4 (16-70) [^]	76,8 (31-100) [^]	95%* [^] , <0,01
<i>Kaplinsky 1996</i>	99,7 (85,5)	199, 6 (97,3)	153% po 3 m-cach, p <0.0001 237% po 35 m-cach, p <0.0001
<i>Kasabian 1994</i>	159,3 (113,4)	246 (128,70)	54%*, p=0,002
<i>Lehnert 2012</i>	245 (133)	370 (156)	51%*, p>0,05
<i>Madersbacher 1995</i>	Bd	Bd	+20% po 20 min + 60% po 2h
<i>Mizunaga 1994</i>	132 (45) 132 (45)	193 (71) 208 (55)	46%*; 1 h po podaniu, p<0,01 58%*1 m-c po podaniu, p <0,01
<i>Painter 1996</i>	209 (103)	282 (148)	+34%*, p<0,01

<i>van der Heijkant 2019</i>	bd	353,4 (117,3)	Bd
Maksymalne ciśnienie wywieracza, [cmH₂O]			
<i>Amark 1998b</i>	23 (bd)	16,1 (bd)	-30%*; Bd
<i>Connor 1994</i>	Bd	Bd	-47% (95%CI: -4,0; -74)
<i>Haferkamp 2000</i>	98 (50-140)^	35 (15-114)^	-64%*, p<0,01
<i>Hirsch 2017</i>	Bd	Bd	Zmniejszenie do wartości <40, cm H ₂ O u kilku pacjentów
<i>Kaplinsky 1996</i>	Bd	Bd	-31% po 35 mc-ach; p = 0,002
<i>Kasabian 1994</i>	47,3 (bd)	36,6 (bd)	-23%*, p=0,27
<i>Lehnert 2012</i>	55,9 (bd)	29,5 (bd)	-47%*; p=0,053
<i>Madersbacher 1995</i>	Bd	Bd	- 15% po 20 min - 25% po 2 h
<i>van der Heijkant 2019</i>	bd	28,2 (23,5)	Bd
Podatność pęcherza [ml/cmH₂O]			
<i>Connor 1994</i>	-	-	Poprawa: 12/13 pts
<i>Ferrara 2001</i>	8,5 (6,1)	16 (11)	+88%*, bd
<i>Haferkamp 2000</i>	7,5 (zakres: 2-20)^	18,5 (2-27)/ 27,1 (7-47)^	+147%*^; p<0,1
<i>Lehnert 2012</i>	4,9 (bd)	15,3 (bd)	+212%* p=0,278
<i>Mizunaga 1994</i>	4,2 (2,4)	8,5 (6,4)	+102%*; 1 h po podaniu; p <0,01 (dla populacji z niską podatnością pęcherza)
Ciśnienie w pęcherzu na koniec fazy wypełniania [cmH₂O]			
<i>Painter 1996</i>	63 (bd)	56 (bd)	-13%*; bd, p=0,30
<i>Guerra 2007</i>	44,66 (25,56)	34,42 (22,91)	-29%, p <0,001
Ciśnienie wywieracza, przy którym dochodzi do mimowolnego wycieku moczu [cmH₂O]			
<i>Ferrara 2001</i>	53 (30)	34 (11)	-12%*; Bd
<i>Guerra 2007</i>	49,75 (26,23)	33,02 (17,86)	-34%, p<0,001

<i>van der Heijkant 2019</i>	bd	18,8 (13,3)	Bd
Pojemność pęcherza przy której dochodzi do mimowolnego wycieku moczu [ml]			
<i>Painter 1996</i>	157 (bd)	234 (bd)	+67%*; p<0,01
<i>van der Heijkant 2019</i>	bd	217,9 (125,6)	Bd

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^mediana;

We wszystkich zidentyfikowanych publikacjach, leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanej dopęcherzowo przyczyniło się do znaczącego **zwiększenia pojemności pęcherza**. Wielkość obserwowanej zmiany wahała się od 20% do 237%, co prawdopodobnie może wynikać z różnorodności populacji włączonej, różnic w dawkowaniu OXYins oraz czasu trwania leczenia. Autorzy publikacji *Guerra 2007, Haferkamp 2000, Kaplinsky 1996, Kasabian 1994* oraz *Mizunaga 1994 i Painter 1996* wskazali, iż obserwowana zmiana w wyniku zastosowanego leczenia jest istotna statystycznie.

Podobnie autorzy wszystkich odnalezionych publikacji, w których oceniano zmianę w zakresie **maksymalnego ciśnienia wypieracza** wskazują na jego redukcję w wyniku zastosowanego leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny. Wielkość obserwowanej zmiany jest zróżnicowana i waha się od -15% do -64%, co wynika z różnorodności populacji włączonej, różnic w dawkowaniu oraz czasie trwania leczenia. Autorzy publikacji *Guerra 2007, Haferkamp 2000, Kaplinsky 1996* wskazali, iż obserwowana zmiana jest istotna statystycznie. W pozostałych badaniach nie podano takiej informacji.

Zmiany w zakresie **podatności pęcherza** oceniano w pięciu publikacjach. Autorzy wszystkich prac wskazali, iż leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo prowadzi do zwiększenia *compliance* pęcherza w zakresie od 88% do 212%. W badaniu *Haferkamp 2000* uzyskana różnica jest istotna statystycznie, w pozostałych badaniach nie podano takich informacji.

Autorzy pracy *Painter 1996* oceniali odpowiednio **pojemność pęcherza, przy którym dochodzi do mimowolnego wycieku moczu oraz ciśnienie wypieracza na koniec fazy wypełniania**. Wykazano, iż leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo istotnie wpłynęło na zmianę średniej pojemności pęcherza, przy której następuje mimowolny wyciek moczu o 67 p.p, analogicznie ciśnienie wypieracza, na koniec fazy wypełniania spadło o 12 p.p.

Ciśnienie wypieracza przy którym dochodzi do mimowolnego wycieku moczu analizowano w badaniu *Ferrara 2001* oraz *Guerra 2007*, gdzie odnotowano redukcję ciśnienia wypieracza, przy którym dochodzi do mimowolnego wycieku moczu, odpowiednio o 12% oraz 34%.

Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosiła poniżej 40 cm H₂O

Tabela 28. Skuteczność kliniczna oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w zakresie uzyskiwania wartości ciśnienia wypieracza uznawanych za bezpieczne w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii

Badanie	Przed leczeniem	Po leczeniu
	Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosiła powyżej 40 cm H₂O, n/N (%)	Odsetek chorych, u których wartość ciśnienia wypieracza wynosiła poniżej 40 cm H₂O, n/N (%)
<i>Amark 1998a</i>	10/31 (32,2)	6/10 (60)
<i>Amark 1998b</i>	13/13 (100)	Bd
<i>Hirsch 2017</i>	bd	3/28 (10,7)
<i>Kaplinsky 1996</i>	14/21 (66,7)	12/21 (57,1)
<i>Pannek 2000</i>	21/25 (84)	21/25 (84)

Autorzy badania *Amark 1998a*, zaraportowali, iż spośród 10, u których wyjściowa wartość ciśnienia wypieracza wynosiła powyżej 40 cm H₂O w wyniku zastosowanego leczenia u 60% z nich (6) uzyskano redukcję ciśnienia wypieracza poniżej wartości 40 cm H₂O.

W próbie klinicznej *Amark 1998b* nie podano informacji odnośnie do odsetka chorych, u których w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano wartość ciśnienia wypieracza poniżej 40 cm H₂O.

W publikacji *Kaplinsky 1996* podano, iż 12 (57,1%) pacjentów w okresie 1-3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo uzyskano wartość ciśnienia wypieracza w momencie wypełniania (MFP) poniżej 40 cm H₂O.

W badaniu *Pannek 2000* podano, iż w przypadku 21 (84%) chorych w wyniku zastosowanego leczenia udało się zredukować wartość ciśnienia wypieracza do poziomu uchodzącego za bezpieczny (< 40 cm H₂O).

Poprawa w zakresie nietrzymania moczu

Tabela 29. Skuteczność kliniczna oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w w zakresie nietrzymania moczu w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii

Badanie	Przed leczeniem	Po leczeniu
	Średnia, dzienna liczba cewnikowań	
<i>Ferrara 2001</i>	5 (bd)	3 (bd)
	Odsetek chorych, u których uzyskano suchość socjalną, n/N (%)	
<i>Amark 1998a</i>	1/39 (3%)	18/37 (51%)
<i>Amark 1998 b</i>	0/13 (0%)	7/13 (54%)
<i>Connor 1994</i>	Bd	5/13 (38%)
<i>Greenfield 1991</i>	0/10 (0%)	5/10 (50%)
<i>Guerra 2007</i>	15/ 62 (34%)	31/62 (50%)
<i>Haferkamp 2000</i>	0/32 (0%) 0/11 (0%)	21/32 (66%) (dawka OXUins 0,03 mg/kg m.c.) 7/11 (64%) (dawka OXYins 0,09 mg/kg m.c.)
<i>Holland 1997</i>	0/10 (0%)	2/7 (29%)

<i>Kaplinsky 1996</i>	0/21 (0%)	12/21 (57%)
<i>Kasabian 1994</i>	0/8 (0%)	5/6 (83%)
<i>Lehnert 2012</i>	Bd	7/9 (78%)
<i>Painter 1996</i>	1/30 (3,3%)	3/29 (10,3%)
Odsetek chorych, u których uzyskano jakąkolwiek poprawę w zakresie nietrzymania moczu* n/N (%)		
<i>Amark 1998 a</i>	32/37 (86,5%)	
<i>Amark 1998 b</i>	12/13 (92,3%)	
<i>Connor 1994</i>	13/13 (100%)	
<i>Greenfield 1991</i>	8/10 (80%)	
<i>Haferkamp 2002</i>	32/32 (100%)	
<i>Holland 1997</i>	3/7 (43%)	
<i>Kaplinsky 1996</i>	17/21 (81%)	
<i>Kasabian 1994</i>	6/6 (100%)	
<i>Lehnert 2012</i>	7/9 (78%)	
<i>Painter 1996</i>	19/29 (65,5%)	

* w badaniach określone jako „improvement”

Autorzy badania *Amark 1998a*, zaraportowali, iż spośród 37 pacjentów poddanych analizie 18 (51%), uzyskało suchość socjalną (definiowaną jako brak epizodów nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniami w interwale czasowym wynoszącym 3 h). W przypadku pozostałych 32 (86,5%) chorych, leczenie OXYins związane było z uzyskaniem jakiegokolwiek poprawy w zakresie nietrzymania moczu.

W próbie klinicznej *Amark 1998b* podano, iż 7 (54%) uzyskało suchość socjalną (definiowaną jako regularnie suchy przez okres 3 h). Jakiegokolwiek poprawy doświadczyło 12 (92,3%) chorych poddanych leczeniu.

W publikacji *Connor 1994* podano, iż u 5 (38%) pacjentów uzyskano suchość socjalną, podczas gdy u pozostałych 8 (62%) chorych nastąpiła jakakolwiek poprawa w nietrzymaniu moczu (brak definicji).

W badaniu *Ferrara 2001* podano, iż przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo średnia dzienna liczba cewnikowań wynosiła 5, podczas gdy po zakończeniu leczenia spadła do 3 dziennie.

Autorzy badania *Greenfield 1992* odnotowali, iż leczenie skutkowało uzyskaniem suchości społecznej (suchość w dzień i w nocy) u 5 (50%) chorych. Ponadto 3 (30%) chorych uzyskało pełną suchość jedynie podczas pory dziennej.

W pracy *Guerra 2007* zaraportowano, iż przed podaniem leczenia odsetek chorych u których obserwowano suchość socjalną wynosił 34%, w wyniku zastosowanego leczenia odsetek ten zwiększył się do 50%, uzyskana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W publikacji *Haferkamp 2000* w grupie chorych poddanych leczeniu chlorowodorkiem oksybutyniny w dawce 0,3 mg/kg m.i.c suchość socjalną (kontynencję) uzyskało 21 (66%) chorych. Ponadto, zaraportowano, iż 11 chorym, u których nie udało się uzyskać suchości socjalnej zwiększono dawkę leku do 0,9 mg/kg m.c. co skutkowało uzyskaniem suchości socjalnej u 7/11 chorych.

Autorzy pozycji *Holland 1997* podali, iż u dwóch (29%) pacjentów uzyskano suchość socjalną.

W badaniu *Kaplinzky 1996* suchość socjalną (brak oznak nietrzymania moczu w porze dziennej i nocnej) w wyniku zastosowanego leczenia uzyskało 12 (57%) chorych, ponadto 5 (24%) pacjentów uzyskało dzienną suchość pomiędzy cewnikowaniami.

W badaniu *Kasabian 1994* podano, iż dzięki zastosowanemu leczeniu 5 (83%) pacjentów pozostawało bez epizodów inkontynencji pomiędzy cewnikowaniami.

Autorzy publikacji *Lehnert 2002* wskazują, iż dzięki zastosowanemu leczeniu u 7 (78%) pacjentów udało się uzyskać suchość socjalną.

W badaniu *Painter 1996* podano, iż spośród 29 chorych, którzy wyjściowo nie trzymali moczu, u 19 (65,5%) odnotowano istotną poprawę w zakresie nietrzymania moczu (spadek liczby używanych wkładek), podczas gdy u 3 kolejnych uzyskano suchość socjalną (10,3%).

Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR)

W trzech badaniach *Amark 1998a*, *Hirsch 2017* oraz *Lehnert 2012* oceniano poprawę zdefiniowaną jako redukcja stopnia ciężkości odptywu pęcherzowo-moczowodowego. W publikacji *Amark 1998a* podano, że w momencie rozpoczęcia leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo u jedenastu chorych (w 15 moczowodach) występował odptyw pęcherzowo-moczowodowy. Po zastosowanym leczeniu obecność VUR stwierdzono u 4 pacjentów (6 moczowodów). W badaniu *Hirsch 2017*, gdzie wyjściowo u 8 chorych stwierdzono wystąpienie odptywów pęcherzowo-moczowodowych, poprawy doświadczyło 3 (38%) chorych.

Ponadto, w próbie klinicznej *Lehnert 212* podano, iż w wyniku zastosowanego leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR) ustąpił u dwóch chorych.

10.1.3. Jakość życia

W żadnym z włączonych badań nie analizowano wpływu leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo na jakość życia chorych.

10.1.4. Bezpieczeństwo

W większości badań włączonych do analiz dokonano oceny bezpieczeństwa terapii oksybutyniny podawanej dopęcherzowo, koncentrując się głównie na aspektach związanych z przerwaniem leczenia oraz wystąpieniem działań niepożądanych charakterystycznych leków antycholinergicznym. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Bezpieczeństwo: OXYins w populacji dzieci

Badanie	Przerwani e leczenia n/N (%)	AE ogółem n/N (%)	AE charakterystyczne dla leków antycholinergicznym ch n/N (%)	Komentarz
<i>Amark 1998a</i>	7/39 (17,9%)	-	2/39 (5%)	U jednego chorego 50% redukcja dawki była wystarczająca do utrzymania optymalnej skuteczności przy jednoczesnym ustąpieniu działań niepożądanych.

Badanie	Przerwani e leczenia n/N (%)	AE ogółem n/N (%)	AE charakterystyczne dla leków antycholinergiczn ych n/N (%)	Komentarz
				Leczenie zostało zaprzestane po 0,5-8 miesiącach. Przyczyny dla których przerwano leczenie: 5 pts brak skuteczności terapii w poprawie nietrzymania moczu; 1 zakażenie układu moczowego; 1 – leczenie chirurgiczne (niedrożność jelit)
<i>Amark 1998b</i>	-	2/13 (15,4%)	-	Pacjent nr. 2: Ból żołądka, ból głowy, vertigo oraz nudności (redukcja dawki o 50% pozwoliła na kontynuowanie terapii bez AE) Pacjent nr. 4: Niewielkie vertigo
<i>Connor 1994</i>	15/28 (54%)*	-	-	Przyczyny przerwania leczenia/przerwania udziału w badaniu (czas krótszy niż 3 miesiące): 14 pts niedogodności z przygotowywanie postaci leku; 1 pts spadek saturacji (prawdopodobnie związany z leczeniem)
<i>Ferrara 2001</i>	6/34 (18%)	Zakażenie dróg moczowych: 23/34 (68%)	-	Przerwanie z powodu AE, przyczyny: 2 pts: zaburzenia poznawcze, w tym zaburzenia uwagi 3 pts: zaczerwienienie twarzy, 1 pts: halucynacje
<i>Greenfield 1991</i>	-	0/10 (0%)	-	Nie odnotowano AE o charakterze miejscowym i ogólnoustrojowym
<i>Guerra 2007</i>	0/62 (0%)	7/62 (11%)	-	Zakażenia układu moczowego: 23% przed leczeniem, 17% po leczeniu (p<0,001). Zaparcia (jakiegokolwiek): 33 chorych przed podaniem OXY _{ins} , 26 pacjentów po podaniu leku. Nowe przypadki zaparc: 4 (6%) chorych Wodonercze: 14 pacjentów przed leczeniem, 15 chorych po leczeniu Dyskomfort w dole brzucha: 1 (<1%) chory. Trudności w cewnikowaniu: 2 (<2%) chorych
<i>Haferkamp 2000</i>	0/32 (0%)	0/32 (0%)	2/11 (18%)	Przerwanie leczenia z powodu AE: 0/11 (0%) W dwóch pacjentów stosujących oksybutyninę podawaną dopęcherzowo w dawce 0,9 mg/kg m.c. doszło do wystąpienia zaparc oraz suchości w jamie ustnej
<i>Hirsch 2017</i>	-	3/30 (10%)	-	Zakażenia dróg moczowych: 3/27 (11,1%)
<i>Holland 1997</i>	1/7 (14%)	2/7 (28%)	-	2 przypadki biegunki (w tym jeden nie poddający się kontroli farmakologicznej) wystąpiły podczas leczenia. Nie odnotowano zwiększenia częstości występowania zakażeń układu moczowego
<i>Kaplinsky 1996</i>	7/29 (25%)	-	-	Przerwanie leczenia z powodu AE: 7/29 (25%) (suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, zaparcia, nadpobudliwość i napady padaczkowe)
<i>Kasabian 1994</i>	5/11 (45%)^	-	-	Przerwanie leczenia przyczyny^: Niedogodność związana z aplikacją leku: 3 pts AE (uciążliwa suchość w jamie ustnej, hematuria): 2 pts
<i>Lehnert 2012</i>	2/11 (18%)	-	-	-

Badanie	Przerwani e leczenia n/N (%)	AE ogółem n/N (%)	AE charakterystyczne dla leków antycholinergiczn ych n/N (%)	Komentarz
<i>Mizunaga 1994</i>	-	1/17 (5,9%)	-	1 pts doświadczył niewielkiego bólu brzucha po podaniu leku Ciężkie AE: 0/17 (5,9%)
<i>Painter 1996</i>	-	0/30 (0%)	-	-
<i>Palmer 1997</i>	15/23 (65%)	-	-	Przerwanie leczenia z powodu AE: 6/15 (40%) Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności: 5/15 (33%) Przerwanie leczenia z powodu trudności związanych z administracją leku: 4/15 (27%)

*związane z drogą podania leku; ** skutkującej przerwaniem leczenia; ^ populacja dzieci; ^^ populacja dorosłych

W badaniu *Amark 1998a* leczenie przerwało łącznie 7 pacjentów. Pięciu chorych przerwało leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności w zakresie nietrzymania moczu, jeden z w powodu zakażenia układu moczowego oraz kolejny z powodu konieczności przeprowadzenia leczenia chirurgicznego, celem uzyskania drożności jelit. Spośród 39 pacjentów włączonych do badania *Amark 1998a* dwóch (5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla leków antycholinergicznyc. U jednego pacjenta zostały one zniwelowane poprzez 50% redukcję dawki.

W badaniu *Amark 1998b* odnotowano u jednego (7,7%) chorego odnotowano jednocześnie po 1 przypadku: bólu brzucha, bólu głowy, zawrotów głowy i nudności podczas podawania dawki 0,08 mg / kg mc dwa razy dziennie. Zostały one wyeliminowane przez zmniejszenie dawki do 0,04 mg / kg mc. U jednego (7,7%) pacjenta wystąpił epizod łagodnego przypadku zawrotu głowy (*vertigo*) niedługo po podaniu leku.

Autorzy publikacji *Connor 1994* zaraportowali wysoki odsetek wycofania z badania wynoszący 54%. Głównym powodem były niedogodności związane z procedurą przygotowywania leku (kruszenie i rozpuszczanie tabletek).

W publikacji *Ferrara 2001* 6 pacjentów (18%) zaprzestano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Powodami dla którzy zaprzestano leczenia były: zaczerwienienie twarzy (3 pacjentów), senność oraz zaburzenia poznawcze (2 chorych), halucynacje (1 pacjent). Autorzy pracy podali również iż 23 chorych (68%) doświadczyło zakażenia dróg moczowych.

Autorzy publikacji *Greenfield 1991* podano, iż nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zarówno o charakterze miejscowym jak i ogólnoustrojowym.

W pracy *Guerra 2007* podano, iż łącznie u 7 (11%) zaraportowano wystąpienie nowych AE. Nie odnotowano przypadków przerwania leczenia. Zaparcia (jakikolwiek) raportowano u 33 chorych przed podaniem OXYins, podczas gdy po podaniu leku jedynie u 26 pacjentów. Czterech (6%) chorych, u których dotychczas nie obserwowano tego AE doświadczyło epizodów zaparć. Dyskomfort w obrębie podbrzusza zgłosił jeden pacjent (<1%), trudności w cewnikowaniu wystąpiły u 2 (<2%) chorych. Zakażenia układu moczowego występowały u 23% chorych przed leczeniem, podczas gdy po leczeniu odsetek ten zmniejszył się do 27% (p<0,001). Wodonercze przed leczeniem wystąpiło u 14 pacjentów, po leczeniu u 15 chorych.

W badaniu *Haferkamp 2000* pacjenci otrzymujący standardową dawkę OXYins w wysokości 0,3 mg/kg masy ciała nie raportowali zdarzeń niepożądanych. Dwóch z 11 (18%) pacjentów ze zwiększoną dawką (0,9 mg/kg masy ciała) raportowało zaparcia i suchość w jamie ustnej; były to jednak zdarzenia o innym niż ciężki charakterze, gdyż nie przyczyniły się do przerwania leczenia.

Autorzy pracy *Hirsch 2017* podali, iż 6 (20%) leczonych pacjentów doświadczyło wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto u trzech chorych (10%) wystąpiło zakażenie układu moczowego.

W badaniu *Holland 1997* odnotowano 2 przypadki biegunki; w jednym przypadku objawy zostały zniwelowane poprzez leczenie wspomagające. Ponadto jeden chory przerwał dalsze leczenie (nie zaraportowano przyczyny).

Spośród 28 pacjentów badania *Kapliński 7* (25%) zrezygnowało z leczenia z powodu nietolerancji leku. Występowały u nich: ciężkie zaparcia, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, bóle głowy, senność, nadpobudliwość, nadpobudliwość, suchość ust (po kilka objawów u każdego pacjenta).

W publikacji *Kasabian 1994*, podano, że 5 (45%) dzieci przerwało leczenie z powodu: zaczerwienienia twarzy (n=1), ciężkiej suchości jamy ustnej (n=1), zakażenia układu moczowego (z krwimoczem) (n=1) lub niedogodności związanych z podawaniem leku (n=2).

Dwóch pacjentów (18%) z badania *Lehnert 2012* zrezygnowało z leczenia (nie zaraportowano przyczyny).

W badaniu *Mizunaga 1994* nie zaraportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto autorzy opisali jeden przypadek niewielkiego bólu podbrzusza po podaniu leku, które stopniowo ustępowało.

Autorzy publikacji *Painter 1996* podali, iż nie odnotowano przypadków wystąpienia działań niepożądanych.

W badaniu *Palmer 1997* dokonano oceny przyczyn dotyczących przerwania leczenia u dzieci stosujących OXYins przez okres 5 lat. W okresie 5 lat leczenie przerwało 65% badanych. Przyczynami dla których zaprzestano dalszego leczenia OXYins były: wystąpienie działań niepożądanych (6 chorych), niezadowolająca skuteczność terapii (5 chorych) oraz trudności związane z administracją leku (4 chorych).

10.2. Efektywność kliniczna chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w populacji dorosłych z pęcherzem neurogennym

Łącznie zidentyfikowano 11 publikacji (*Amarenco 1992* [3], *Brendler 1989* [4], *George 2007* [7], *Kasabian 1994* [14], *Lehtoranta 2002* [16], *Madersbacher 1991* [17], *Pannek 2000* [21], *Schröder 2016* [23], *Szollar 1996* [24], *Vaidyanathan 1998* [26] oraz *Weese 1993* [25]) oceniających efektywność kliniczną chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w populacji dorosłych pacjentów z pęcherzem neurogennym o różnej etiologii. Dwa badania *Lehtoranta 2002* oraz *Schröder 2016* stanowiły randomizowane badania kliniczne, porównujące odpowiednio efektywność kliniczną chlorowodorku oksybutyniny podawanego dopęcherzowo z placebo oraz doustną oksybutyniną. Pozostała większość zidentyfikowanych badań to poprawie zaprojektowane prospektywne badania kliniczne.

Populacja włączona do badania jest szersza i bardziej różnorodna niż populacja wnioskowana, głównie pod względem rodzaju dysfunkcji pęcherza oraz etiologii choroby. Wszyscy pacjenci otrzymywali wlewki z chlorowodorku oksybutyniny. W zdecydowanej części badań pacjenci samodzielnie przygotowywali roztwór z użyciem kruszonych tabletek oksybutyniny. Samodzielne przygotowywanie roztworu o określonym stężeniu przez chorych może przełożyć się na obserwowany profil bezpieczeństwa leczenia (zwiększenie częstości obserwowanych AE) oraz *compliance* w badaniu, ponadto konieczność ciągłego przygotowania leku zwiększa ryzyko przerwania leczenia. Stężenia substancji aktywnej w roztworze wahały się od 0,017% do 0,2%. Najwięcej

badania przeprowadzono dla stężeń wynoszących 0,017% oraz 0,05%. W części badań pacjenci mogli otrzymywać jednocześnie chlorowoderek oksybutyniny podawany doustnie i dopęcherzowo. Zastosowano również zróżnicowane dawkowanie. Zakres dawki jednorazowo podawanej do pęcherza wynosił od 0,1 mg/kg m.c. do 0,3 mg/kg m.c, jednakże w przeważającej części badań, zastosowano dawkę 0,017 mg/kg m.c. Okres obserwacji/leczenia w badaniach różnił się i wynosił od kilku dni do kilku lat. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w populacji dorosłych z pęcherzem neurogennym

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów w (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Etiologia NDO	Wcześniejsze leczenie AC (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYins	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
Amarenco 1992	Prospektywne (II D)	15 (8M/7K)	K:54,15 (38-68) M: 31 (20-47)	bd	TAK: 100%	bd	OXYins 5mg, rozpuszczana w 20 ml 0,9% NaCl, podawana przez 6 kolejnych dni. Leczenie doustną oksybutyniną (Ditropan) rozpoczynano po zakropleniu pęcherza w D6 i kontynuowano do D30. Stężenie: 0,025%	Badanie urodynamiczne wykonano w dritu przed wprowadzeniem rozworu oksybutyniny do pęcherza), następnie 30 minut i 3 godziny. po zakropleniu); w D6 i D30 przed zakropleniem pęcherza, a następnie 30 minut po zakropleniu.	6 dni/30 dni
Brendler 1989	Prospektywne, otwarte, pilotażowe (II D)	13 (bd)	45 (7-76)	MMC: 3 Inne: 10	TAK: 100%	CIC: 38,5%	OXYins, 5mg rozpuszczona w 23-30 ml wody, podawana dopęcherzowo 2x dziennie Stężenie: 0,017-0,025%	Badanie cystometryczne, subiektywna ocena pacjenta.	bd/bd
George 2007	Prospektywne, skrzyżowane, zaślepione (II D)	18 (17M/1K)	bd (20-53)	SCI: 18	Bd	CIC: 100%	OXYins 5mg, rozpuszczana w 10 ml wody; podawana dopęcherzowo 3x dziennie (co 8 godzin) Stężenie leku: 0,05%	Badanie urodynamiczne wykonywano przed i 3 godz. po podaniu 3-ciej dawki.	bd/ 2 tygodnie
Kasabian 1994	Retrospektywne (IV C)	11 ^{AI} (bd) 7 ^{AA} (bd)	7,7 (4-12) ^A 31,5 (19-33) ^{AA}	MMC: 11 ^A SCI: 5 ^{AA} Inne 2 ^{AA}	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYins, 5mg rozpuszczone w 20-30 ml 0,9% NaCl, wprowadzana dopęcherzowo przez cewnik 2x dziennie Stężenie leku: 0,017-0,025%	Badanie cystometryczne było wykonywane przed pierwszym podaniem dopęcherzowym, 30 minut po pierwszej dawce oraz 3 i 6 miesięcy później.	bd/bd

Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów w (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Etiologia NDO	Wcześniejsze leczenie AC (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYins	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
Lehtoranta 2002	Randomizowane badanie kliniczne, grupy otwarte, skrzyżowane (II A)	9 (4M/5K)	37 (18-64)	SB: 2 SCI: 1 Inne: 6 (NDO)	TAK: 0%	CIC: 33%	Pacjenci z grupy AB otrzymywali aktywny lek, OXYins 5 mg / 30 ml 3 x dziennie w I okresie badania i placebo (30 ml jałowej soli fizjologicznej) w II okresie badania. W grupie BA zabiegi były takie same w odwrotnej kolejności	Badanie cystometryczne przeprowadzone na początku i po zakończeniu okresu I i II badania.	2 X 14 dni (łącznie 28 dni)/ 1 rok
Madersbacher 1991	Prospektywne, pilot-study (II D)	13 (10M/3K)	30 (19-60)	SCI: 13	bd	CIC: 100%	OXYins 5mg, rozpuszczana w 30 ml wody; zawiesina podawana dopęcherzowo przez cewnik	Badanie cystometryczne przeprowadzono przed podaniem leku i po 6 godzinach.	bd
Pannek 2000	Prospektywne, otwarte (II D)	25 (19M/6K)	36,7 (18-64)	SCI: 25	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYins 15mg, rozpuszczana w 15 ml jałowego, 0,9% NaCl, podawano 3x dziennie. Dodatkowo OXY dostna pozostały niezmiennione do pierwszego kontrolnego badania urodynamicznego. Stężenie leku: 0,017%	Badanie urodynamiczne przeprowadzono przed pierwszym do pęcherzowym podaniem OXY i powtórzono po 6 tygodniach. Ciężnienie wyperacza wynoszące <40 cmH2O uznano za sukces leczenia. Wizyty kontrolne były planowane co 3 do 6 miesięcy.	bd/6 miesięcy (zakres 3-16)
Schröder 2016	Randomizowane badanie kliniczne, otwarte	18 (14M/4K)	38,5 (bd)	SB: 8 Inne: 10	bd	CIC: 100%	OXYins 10 ml 0,1% roztworu chlorowodoru	Badanie urodynamiczne przeprowadzone po 4 oraz 5 tygodniu oraz 12 miesiącu stosowania leczenia	28 dni Możliwość przedłużenia leczenia do

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wyprarcza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)



Badanie	Metodyka badania	Liczba pacjentów w (N), płeć	Wiek, średnia (zakres), (lata)	Etiologia NDO	Wcześniejsze leczenie AC (TAK/NIE)	Sposób opróżniania pęcherza	Dawkowanie i sposób podania OXYIns	Sposób oceny wyników	Okres obserwacji/ okres leczenia
	(II A)						oksybutyniny) trzy razy dziennie (roztwór gotowy)		12 miesięcy (faza extension)
Szollar 1996	Prospektywne, otwarte (II D)	13 (bd)	41 (20-68)	SCI: 13	TAK: 100%	CIC: 100%	OXYIns 5mg, rozpuszczana w 30 ml jałowego, 0,9% NaCl, podawana 3xdziennie, po cewnikowaniu. Stężenie leku: 0,017%	Postęp monitorowano na wizytach ambulatoryjnych. Po 3 miesiącach powtarzano badania wideourodynamiczne.	bd/3 miesiące
Vaidyanan than 1998	Prospektywne, otwarte (II D)	7 (7M/0K)	44,3 (bd)	SCI: 7	TAK : 71%	CIC: 100%	OXYIns 5mg/30 ml, podawana docewnikowo 1-3 x dziennie Stężenie leku: 0,017%	Subiektywna ocena pacjenta dotycząca: - oceny nietrzymania moczu; - ocena satysfakcji z życia seksualnego; - ocena jakości życia.	14-30 miesięcy/bd
Weese 1993	Prospektywne, otwarte (II D)	42 (15M/27K)	55 (16-79)	SCI: 4 SB: 1 Inne: 37	TAK: 40%	CIC: 100%	OXYIns 5mg, rozpuszczana w 30 ml sterylnej wody, podawana dopęcherzowo 2- 3x dziennie Stężenie leku: 0,017%	Subiektywna ocena pacjenta dotycząca: - ilości wkładek ochronnych; - poprawy w zakresie nietrzymania moczu	bd / 18,4 miesiąca (5-35 miesiąca)

10.2.1. Skuteczność kliniczna

W zidentyfikowanych badaniach w ramach oceny efektywności klinicznej chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo oceniano następujące punkty końcowe:

- Maksymalna pojemność pęcherza moczowego;
- Maksymalne ciśnienie wypieracza;
- Ciśnienie w pęcherzu w momencie wycieku moczu;
- Pojemność pęcherza w momencie pojawienia mimowolnego wycieku moczu;
- Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu;
- Suchość socjalna;
- Uszkodzenie nerek.

Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego

Szczegółowe wyniki dla analizowanego punktu końcowego zestawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 32. Skuteczność kliniczna w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego OXYIn: populacja dorosłych

Badanie	Przed leczeniem, średnia (SD)	Po leczeniu, średnia (SD)	Średnia % zmiana, wartość p
Maksymalna pojemność pęcherza moczowego, ml			
<i>Brendler 1989</i>	224 (27) [^]	360 (38) [^]	+66%, p<0,01
<i>George 2007</i>	257,2 (151,4)	237,4 (179,0)	+8%*; p=0,407
<i>Kasabian 1994</i>	75 (bd)	194 (bd)	+159%*%*; Bd
<i>Lehtoranta 2002**</i>	232 (125)	282 (153)	+22%*; Bd
<i>Madersbacher 1991</i>	200, 8 (bd)*	358, 5 (bd)*	+79%*; p=0,0005
<i>Pannek 2000</i>	349 (127)	420 (117)	+20%*; Bd
<i>Schröder 2016</i>	359,1 (168,1)	475,7 (bd)*	32,5%*, p<0,0002
<i>Szollar 1996</i>	344 (36,2) [^]	400 (56,32)	+16%*; p>0,05
Maksymalne ciśnienie wypieracza, cmH₂O			
<i>Kasabian 1994</i>	100 (bd)	40 (bd)	-60%*; Bd
<i>Lehtoranta 2002</i>	55 (29)	42 (34)	-24%*; bd
<i>Madersbacher 1991</i>	73,5 (bd)*	37,3 (bd)*	-49%*; p=0,0043
<i>Pannek 2000</i>	54 (6,22)	26,5 (6,21)	-51%*; <0,00001
<i>Schröder 2016</i>	41,7 (21,3)	21,6 (bd)	52,6%*, p<0,0001
Ciśnienie w pęcherzu w momencie wycieku moczu [ml/cmH₂O]			
<i>George 2007</i>	61,3 (5,13)	64,4 (53,1)	+5%*, p=0,443
<i>Schröder 2016</i>	44,4 (22,0)	26,4 (bd)	59,5%*; p=1036
<i>Szollar 1996</i>	65 (6,55) [^]	47 (7,17) [^]	+28%*, p<0,05
Pojemność pęcherza w momencie pojawienia mimowolnego wycieku moczu, ml			
<i>George 2007</i>	154,3 (96,5)	154, 8 (106,8)	+1%*, p=0,774
Reflex volume, ml			
<i>Schröder 2016</i>	306,8 (156,3)	419,3 (bd)	36,7%; p=0,00026

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia interwencji; ^ SE

We wszystkich zidentyfikowanych publikacjach, leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo przyczyniło się do **zwiększenia pojemności pęcherza**. Wielkość obserwowanej zmiany jest zróżnicowana i wynosi od 16% do + 159% w zależności od badania, co prawdopodobnie może wynikać z różnorodności populacji włączonej, różnic w dawkowaniu oraz czasie trwania leczenia.

Autorzy wszystkich badań, wskazali, iż leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo związane było ze spadkiem **ciśnienia wypieracza**. Zakres obserwowanej redukcji wahał się od 24% do 60% w zależności od badania i okresu leczenia. W trzech pracach *Madersbacher 1991*, *Pannek 2000* oraz *Schröder 2016* podano, iż odnotowana różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji. W pozostałych badaniach nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej obserwowanej różnicy.

Ciśnienie w pęcherzu w momencie wycieku moczu oceniano w publikacjach *George 2007*, *Szollar 1996* oraz *Schröder 2016*. Autorzy pierwszej pracy w wyniku zastosowanego leczenia odnotowali nieznaczny spadek ciśnienia w pęcherzu, uzyskana zmiana była nieistotna statystycznie ($p=0,443$). W publikacji *Szollar 1996* w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano istotny statystycznie spadek ciśnienia w pęcherzu ($p<0,05$), natomiast w pracy *Schröder 2016* obserwowana różnica była nieistotna statystycznie co prawdopodobnie wynika z małej próby chorych poddanych ocenie.

W badaniu *Lehtoranta 2002* autorzy podali również, iż zastosowane leczenie skutkowało redukcją objętości moczu pozostającego po spontanicznym opróżnieniu pęcherza.

Pojemność pęcherza, przy której dochodzi do mimowolnego wycieku moczu oceniano jedynie w badaniu *George 2007*, gdzie wskazano, iż pomimo zastosowanego leczenia nie odnotowano istotnej poprawy w tym zakresie ($p=0,774$).

Ryzyko uszkodzenia nerek

Tabela 33. Ryzyko uszkodzenia nerek: OXYins populacja dorosłych

Badanie	LPP < 40 cm H ₂ O
Ryzyko uszkodzenia nerek	
<i>Pannek 2000</i>	4 (16%)

Autorzy pracy *Pannek 2000* podali, iż nie odnotowano wystąpienia uszkodzenia nerek. Ponadto, u na 21 (84%) chorych ciśnienie wypieracza w wyniku zastosowanego leczenia spadło do wartości poniżej 40 cmH₂O.

Poprawa w zakresie nietrzymania moczu

W części odnalezionych publikacji oceniano również wpływ leczenia OXYins na poprawę kontynencji oraz uzyskanie suchości socjalnej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dla analizowanego punktu końcowego.

Tabela 34. Skuteczność kliniczna w zakresie poprawy nietrzymania moczu: OXYins populacja dorosłych

Badanie	Przed leczeniem	Po leczeniu
Średnia, dzienna liczba cewnikowań/wizyt w toalecie		
<i>Lethoranta 1992</i>	6,2 (3,5)	5,7 (3,0) p=0,022
Odsetek pacjentów, u których uzyskano suchość socjalną, n/N (%)		
<i>Brendler 1989</i>	0/10 (0%)	10/10 (100%)
<i>Kasabian 1994</i>	0/8 (0%)	0/2 (0%)
<i>Lethoranta 2002*</i>	Dzień: 2/9 Noc: 3/9	dzień: 4/9 p = 0,5 noc: 5/9 p=0,5
<i>Madersbacher 1991</i>	0/11 (0%)	10/11 (90%)
<i>Szollar 1996</i>	Bd	9 /13 (69%)
<i>Vaidyanathan 1998</i>	0/7 (0%)	4/7 (57%)
<i>Weese 1993</i>	Bd	9/18 (50%)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano jakąkolwiek poprawę w zakresie nietrzymania moczu, n/N (%)		
<i>Brendler 1989</i>		10/10 (100%)
<i>Kasabian 1994</i>		2/2 (100%)
<i>Madersbacher 1991</i>		10/11 (90%)
<i>Vaidyanathan 1998</i>		7/7 (100%)
<i>Szollar 1996</i>		9/13 (69%)

* przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia interwencji; **określa redukcję liczby zużytych środków absorpcyjnych wymaganych dziennie

Autorzy badania *Brendler 1989* podali, iż leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo skutkowało uzyskaniem suchości socjalnej u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu.

W badaniu *Kasabian 1994*, pomimo, iż żądane chore nie uzyskał suchości socjalnej, odsetek chorych którzy uzyskali poprawę w zakresie nietrzymania moczu wynosił 100%.

W publikacji *Lehtoranta 2002* podano, iż średnia dzienna liczba epizodów nietrzymania moczu spadła z wartości 1,3 do 0,6 (wartość p = 0,091), Liczba pacjentów, u których w wyniku zastosowanego leczenia OXYins uzyskano suchość socjalną w porze dziennej wzrosła z 2 do 4, analogicznie w porze nocnej dzięki zastosowanemu leczeniu 2 pacjentów uzyskało suchość socjalną.

Autorzy publikacji *Madersbacher 1991*, wskazali, iż wśród 11 (90%) chorych, u których występowały epizody nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniem, podanie chlorowodorku oksybutyniny pozwoliło na uzyskanie suchości socjalnej.

W badaniu *Vaidyanathan 1998* wszyscy pacjenci uzyskali poprawę w zakresie nietrzymania moczu (wyjściowo wszyscy używali środków absorpcyjnych), ponadto leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny skutkowało uzyskaniem suchości socjalnej u 4/7 (57%) pacjentów.

W badaniu *Schröder 2016* podano, iż nastąpiła nieznaczna poprawa w zakresie częstości dziennych cewnikowań. Ponadto, w wyniku zastosowanego leczenia istotnie statystycznie spadła liczba dziennych mimowolnych epizodów nietrzymania moczu (wartość $p < 0,0002$)

Autorzy publikacji *Szollar 1996* podali iż, w wyniku zastosowanego leczenia 69% pacjentów uzyskało suchość socjalną. Ponadto, w grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustną oksybutyniną 50% uzyskało pełną kontrolę nad mikcjami. W grupie chorych, którzy nie tolerowali leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym doustnie 80% chorych doświadczyło suchości socjalnej.

W badaniu *Veese 1993* podano, iż spośród 33 pacjentów, którzy wyjściowo stosowali środki absorpcyjne, u 18 odnotowano co najmniej umiarkowaną poprawę w zakresie nietrzymania moczu (ilość zużytych środków absorpcyjnych spadła o 2,5 szt/dzień). W przypadku 9/18 (50%) zastosowane leczenie OXYins pozwoliło na uzyskanie suchości socjalnej.

10.2.2. Jakość życia

Autorzy badań *Vaidyanathan 1998* oraz *Schröder 2016* oceniali wpływ zastosowanego leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo na jakość życia chorych.

Tabela 35. Jakość życia: OXYins w populacji dorosłych

Badanie	Kontrola wydalania moczu, pozwalająca na pełny udział w życiu społecznym pacjenta				
	Wyjazd (np. na wakacje)	Spotkania towarzyskie	Możliwość wyjścia na zakupy	Kontynuowanie nauki, hobby	Życie intymne
<i>Vaidyanathan 1998</i>	100% poprawa	100% poprawa	100% poprawa	100% poprawa	100% poprawa

W badaniu *Vaidyanathan 1998* jakość życia została oceniona przez pacjenta w skali od 0 (wyjątkowo niezadowolony) do 100 (bardzo zadowolony), gdy był w stanie utrzymać suchość bez dodatkowych środków higienicznych i kontrolować mimowolny wyciek moczu, dzięki czemu mógł w pełni korzystać z życia towarzyskiego, intymnego, czy też kontynuować naukę czy hobby. Pozytywny wpływ na jakość życia deklarowali wszyscy leczeni w kontekście przywrócenia możliwości pełnego powrotu do życia społecznego. Przed zastosowaniem leczenia, wszystkich 7 pacjentów musiało przez 24h, 7 dni w tygodniu stosować materiały absorpcyjne, gdyż nie byli w stanie kontrolować wycieku moczu. W wyniku zastosowanego leczenia, wszyscy pacjenci deklarowali poprawę jakości życia w kontekście życia społecznego, towarzyskiego, intymnego, spowodowaną brakiem epizodów nietrzymania moczu, brakiem konieczności stosowania dodatkowych materiałów absorpcyjnych pochłaniających mocz, zarówno w dzień jak i w nocy. Oprócz poprawy życia towarzyskiego wynikającej z uwolnienia od lęku przed wstydliwymi epizodami niekontrolowanego wycieku moczu, innymi zaletami w odczuciu pacjenta było ograniczenie konieczności bardzo częstego prania ubrań i pościeli, dzięki wysokiej kontroli nietrzymania moczu, co istotnie poprawiło dobre samopoczucie pacjentów.

W próbie klinicznej *Schröder 2016* jakość życia oceniano w badaniu za pomocą kwestionariusza iQoL (ang. *incontinence quality of life instrument*). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Jakość życia wg. kwestionariusza iQoL: OXYins w populacji dorosłych

Punkt końcowy	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Wartość p
Jakość życia wg. iQoL	58,2 (26)	59,9 (29,2)	p>0,05

Pacjenci leczeni oksybutyniną podawaną dopęcherzowo doświadczyli niewielkiej poprawy jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowej. Zaraportowana przez autorów badania różnica pomiędzy wartością wyjściową a końcową nie była istotna statystycznie.

10.2.3. Bezpieczeństwo

W większości badań włączonych do analiz dokonano oceny bezpieczeństwa terapii oksybutyniny podawanej dopęcherzowo, koncentrując się głównie na aspektach związanych z przerwaniem leczenia oraz wystąpieniem działań niepożądanych charakterystycznych dla leków antycholinergicznycn. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Bezpieczeństwo OXYins: w populacji dorosłych

Badanie	Przerwanie leczenia n/N (%)	AE ogółem n/N (%)	AE charakterystyczne dla Ac n/N (%)	Komentarz
<i>Amarenco 1992</i>	-	-	6/15 (40%)	-
<i>Brendler 1989</i>	-	0/10 (0%)	-	Autorzy podali, iż nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych po podaniu leku
<i>George 2007</i>	-	-	2/18 (10%)	Dwóch chorych zaraportowało uczucie suchości w ustach i wzmożonego pragnienia po podaniu leku
<i>Kasabian 1994</i>	5/7 (71,4%)	-	-	Przerwanie leczenia przyczyny: Niedogodność związana z aplikacją leku: 3 pts AE (uciążliwa suchość w jamie ustnej): 2 pts
<i>Lehtoranta 1992</i>	1/9 (9%)*	7 /9 (78%) (19)	-	Do najczęściej występujących AE zaliczono: ból głowy, suchość w obrębie jamy ustnej, zatrzymanie moczu. Ponadto odnotowano jeden ostry przypadek zakażenia dróg moczowych. Łącznie cztery zaraportowanych AE zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem (suchość w jamie ustnej, zatrzymanie moczu, ZUM oraz nieprawidłowa akomodacja oka)
<i>Madersbacher 1991</i>	-	0/13 (0%)	-	-
<i>Pannek 2000</i>	0/24 (0%)	-	6/25 (24%)	Nie odnotowano przypadków ciężkich AE jak również konieczności wycofania dalszego leczenia
<i>Schröder 2016</i>	Faza randomizowana: 2 (11,1%) Faza extension: 6 (40%)	Faza randomizowana: 10 (55,6%) Faza extension: 5 (33,3%)	-	Faza randomizowana: AE ogółem: 10 (55,6%) [27] Suchość w ustach: 6 (33,3%) [7] Zaparcia: 4 (22,2%) [5] Zawroty głowy: 1 (5%) [2] Uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, suchość oka, zmęczenie,

Badanie	Przerwanie leczenia n/N (%)	AE ogółem n/N (%)	AE charakterystyczne dla Ac n/N (%)	Komentarz
				zaburzenia uwagi, senność, apatia, uczucie parcia na pęcherz: 1 [1] W fazie <i>extension</i> AE ogółem; 5 (33,3%) [22]
<i>Szollar 1996</i>	-	0/13 (0%)	-	Leczenie było dobrze tolerowane.
<i>Vaidyanathan 1998</i>	-	0/7 (0%)	-	W grupie chorych, która przerwała leczenie doustną oksybutyniną na skutek wystąpienia uciążliwych AE (suchość w ustach, zaparcia, etc) po podaniu oksybutyniny dopęcherzowo nie odnotowano podobnych AE. Liczba epizodów zakażenia układu moczowego wynosiła 0,08/pts/miesiąc.
<i>Weese 1993</i>	9/42 (21%)	0/42 (0%)	-	Powód przerwania leczenia: niedogodności związane z procedurą podawania leku: 5 pts uczucie dyskomfortu podczas cewnikowania: 4 pts

*faza *extension* badania

W publikacjach *Brendler 1989*, *Madersbacher 1991*, *Szollar 1996*, *Vaidyanathan 1998* oraz *Weese 1993* nie odnotowano wystąpienia AE. Autorzy badania *Lehtoranta 1992*, podali, iż łącznie 7 pacjentów (78%) doświadczyło jakiegokolwiek AE. Autorzy próby klinicznej *Schröder 2016* podali, iż u 10 (55,6%) chorych obserwowano wystąpienie jakichkolwiek AE.

Analizując częstość przerwania leczenia autorzy pracy *Kasabian 1994*, podali, że w podgrupie dorosłych chorych 5 (71,4%) pacjentów przerwało leczenie z powodu niemożności utrzymania roztworu w pęcherzu (n=2), suchości w ustach (n=2) lub niedogodności związanych z podawaniem leku (n=1). Ponadto, w badaniu *Lehtoranta 1992* jeden pacjent przerwał dalsze leczenie (już w fazie porandomizacyjnej). W publikacji *Pannek 2000* nie odnotowano przypadków przerwania uczestnictwa w leczeniu. W badaniu *Weese 1993* odsetek chorych przerywających dalsze leczenie OXYins wynosił 21%. Kolejno w badaniu *Schröder 2016* przerwanie leczenia w okresie wynoszącym 28 dni zareportowano u 2 (11,1%) chorych.

Podczas fazy *extension* badania *Schröder 2016* odnotowano łącznie wystąpienie 22 zdarzeń niepożądanych u 5 pacjentów (33,3%). W przypadku 9 AE nie udało się ustalić związku z leczeniem, podczas gdy dla pozostałych 13 zdarzeń niepożądanych stwierdzono, iż ich wystąpienie mogło wynikać z leczenia OXYins. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z pracą układu nerwowego (4/5; 26,7%), zdarzenia o charakterze ogólnoustrojowym oraz stany w miejscu podania (3/5; 20%). Suchość w jamie ustnej wystąpiła jedynie u jednego chorego. W porównaniu do poprzedniej „randomizowanej” fazy badania nie odnotowano istotnego statystycznie wzrostu częstości występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla antycholinergików (p = 0,3789).

W dwóch publikacjach przedstawiono częstość występowania AE charakterystycznych dla leków antycholinergicznych. W badaniu *Amarenco 1992* odsetek chorych doświadczających tego punktu końcowego był najwyższy i wynosił 40%, podczas gdy w publikacjach *George 2007* oraz *Pannek 2000* odpowiednio 10% oraz 24%.

11. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy VESOXX®) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania leku VESOXX®.

11.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem VESOXX® (oksybutynina podawana dopęcherzowo).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3]. W analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku VESOXX®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (<http://www.urpl.gov.pl/>), *Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia* (MHRA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [34].

11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL VESOXX®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego VESOXX® [34].

Działania niepożądane z badań klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru oksybutyniny do pęcherza moczowego zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości przy zastosowaniu następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego VESOXX® [34]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych						+
	Bezobjawowa obecność bakterii w moczu						+
Zaburzenia endokrynologiczne	Hiperprolaktynemia						+
	Zwiększenie stężenia prolaktyny						+
Zaburzenia psychiczne	Apatyczność,						+
	Halucynacje						+
	Zaburzenia poznawcze						+
	Nadpobudliwość						+
	Bezsenna						+
	Agorafobia						+
Zaburzenia układu nerwowego	Dezorientacja						+
	Zaburzenia uwagi						+
	Zawroty głowy						+
	Ból głowy						+
	Senność						+
	Zmęczenie						+
	Zaburzenia smaku						+
	Obniżony poziom świadomości						+
	Utrata przytomności						+
	Zespół przeciwcholinergiczny						+
Zaburzenia ucha i błędnika	Drgawki						+
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego						+
Zaburzenia oka	Zespół suchego oka						+
	Nieprawidłowe odczucia w oku						+
	Zaburzenia akomodacji oka						+
Zaburzenia serca	Tachykardia nadkomorowa						+
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze						+
	Nagłe zaczerwienienie twarzy						+
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyskomfort w jamie brzusznej						+

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	Biegunka						+
	Zaparcia						+
	Bóle w podbrzuszu						+
	Bóle w nadbrzuszu						+
	Suchość w jamie ustnej						+
	Nudności						+
	Niestrawność						+
	Wysypka						+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmniejszone pocenie się						+
	Nocne poty						+
	Parcie na mocz						+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Obecność białka w moczu						+
	Obecność krwi w moczu						+
	Zaburzenia mikcji						+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania						+
	Dyskomfort w klatce piersiowej						+
	Uczucie chłodu						+

Dzieci i młodzież

Dzieci mogą być bardziej wrażliwe na działanie tego produktu leczniczego, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i psychiatrycznych działań niepożądanych.

Działania niepożądane, o których wiadomo, że są związane z leczeniem antycholinergicznym, ale nie były obserwowane w przypadku podania oksybutyniny do pęcherza moczowego podczas badań klinicznych to: wymioty, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, dysfagia, refluks żołądkowo-przelykowy, rzekoma niedrożność jelit u pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci z zaparciami i leczeni innymi lekami zmniejszającymi perystaltykę jelit), stan splątania, pobudzenie, lęk, koszmary senne, paranoja, objawy depresji, uzależnienie od oksybutyniny (u pacjentów z nadużywaniem leków lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie), arytmia, udar cieplny, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadciśnienie oczne, suchość skóry, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość.

11.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO i URPL

Na stronach EMA, MHRA oraz URPL oraz FDA i WHO (data ostatniego wyszukiwania: 25.05.2023 r.) nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy VESOXX®).

12. OGRANICZENIA

12.1. Ograniczenia dostępnych danych

- Brak badań bezpośrednio porównujących (w tym badań RCT) efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w stężeniu 0,1% z wybranymi komparatorami;

OXYins

W badaniu *Buyse 1995* leczeniu OXYins poddano dzieci w wieku od <1 do 14 lat, średnia wieku w badaniu wynosiła 6,1 lat; ponadto, do badania włączono pacjentów, u których neurogenna nadreaktywność wypieracza powstała również w wyniku innych niż określone w PL przyczyn neurologicznych;

BTX-A:

- Część chorych w badaniach dla BTX-A stanowili chorzy, u których przeprowadzono uprzednio powiększenie pęcherza;
- W badaniach dla BTX-A włączono chorych z nietrzymaniem moczu, u których stwierdzono neurogenną nadreaktywność wypieracza, biorąc pod uwagę iż nie wszyscy chorzy z NDO cierpią z powodu nietrzymania moczu, populacja w badaniach dla BTX-A stanowi subpopulację chorych względem populacji określonej do stosowania produktu leczniczego VESOXX®;
- W części badań (*Safari 2020*) wyniki w zakresie ocenianych punktów końcowych przedstawiono jedynie graficznie (np. stopień ciężkości VUR) odstąpiono od sczytywania danych z wykresu ze względu na duże ryzyko zafalszowania wyników.

Leczenie chirurgiczne:

- Populację włączoną do badań stanowili prawdopodobnie jedynie dorośli (średnia wieku 36,5 lat, brak informacji o mierze rozrzutu);

12.2. Ograniczenia analizy

- W badaniach dla komparatora analizowano jedynie te punkty końcowe, które stanowiły również przedmiot oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (komplementarne);
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości;
- Brak możliwości wnioskowania porównawczego ze względu na istotną heterogenicznością pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów głównie w zakresie populacji/ wyjściowej charakterystyki chorych wynikające z nieco odmiennych kryteriów włączenia do badania (np. w przypadku leczenia BTX-A warunkiem włączenia do badań była głównie ciężka inkontynencja) jak również rozbieżności w definicji i czasie oceny analizowanych punktów końcowych uniemożliwia wnioskowanie porównawcze.

13. WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, iż:

- Podanie oksybutyniny dopęcherzowo w stężeniu 0,1% u dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza jest postępowaniem **skutecznym** w zakresie:
 - poprawy pojemności pęcherza moczowego;
 - redukcji ciśnienia wypieracza;
 - poprawy podatności pęcherza;
 - redukcji nasilenia nietrzymania moczu, pozwalając części chorym uzyskać suchość socjalną.

Wyniki **dotatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa OXYins** wskazują na jej udokumentowane i skuteczne działanie terapeutyczne, prowadzące do poprawy pojemności i podatności pęcherza jak również samej kontynencji. W populacji chorych, z wysokim ryzykiem uszkodzenia nerek (obecność VUR) leczenie OXYins wpływa na całkowite ustąpienie bądź też na redukcję stopnia ciężkości odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Ponadto, oksybutyninę cechuje znany profil bezpieczeństwa, a ilość i ciężkość towarzyszących leczeniu działań niepożądanych jest niższa w przypadku podania do pęcherzowego niż w przypadku podania postaci doustnej.

Przeprowadzone oddzielne przeglądy literatury dla wybranych komparatorów wskazują, na obie alternatywne technologie medyczne są skuteczne w leczeniu chorych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałej w wyniku uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida). Profil bezpieczeństwa komparatorów wydaje się być niepełnie zdefiniowany.

Biorąc pod uwagę cel niniejszego przeglądu jakim jest porównawcza ocena efektywności klinicznej VESOXX® i wybranych komparatorów należy wskazać, iż biorąc pod uwagę dostępność i jakość danych jak również istotną heterogeniczność kliniczną tj. istotne różnice w zakresie populacji chorych włączonych do badań, różnice w okresie trwania leczenia/obserwacji jak również częściowy brak spójności ocenianych punktów końcowych przeprowadzone zestawienie danych ma wyłącznie charakter pogładowy. **Wnioskowanie porównawcze jest w tym przypadku nieuprawnione i jedynie wyniki poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z właściwą grupą kontrolną dadzą podstawę co do wnioskowania dotyczącego przewagi w zakresie efektywności jednej technologii nad drugą.**

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego VESOXX® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych, badań obserwacyjnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz badań o niższej wiarygodności.

W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne *Guerra 2008* oraz *Shen 2022* poświęcone ocenie efektywności OXYins (różne stężenia i dawki) w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii.

W toku prowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne *Buyse 1995*, bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo we wnioskowanej populacji dzieci.

Biorąc pod uwagę, brak badań RCT bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory konieczne było przeprowadzenie dodatkowych, oddzielnych wyszukiwań, które pozwoliłyby na identyfikację badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla BTX-A zidentyfikowano 9 badań oceniających efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*): *Schulte-Bauklah 2002*, *Riccobona 2004*, *Kajbafzadeh 2006*, *Safari 2010*, oraz *Tarcan 2014*, *Austin 2021*, *Hui 2020*, *Banakhar 2021* oraz *Franco 2023*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury dla leczenia chirurgicznego nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną leczenia chirurgicznego w populacji dzieci z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*). Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej *Chartier-Kastler 2000*, oceniające skuteczność augmentacji pęcherza fragmentem jelita w populacji pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza powstałą w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego, ze względu na brak danych dotyczących zakresu wieku analizowanej w badaniu populacji niejasne jest jakiej populacji pod względem wieku badanie dotyczy, z drugiej jednak strony patrząc wyłącznie na wartość średniej wieku chorych włączonych badania wynoszącą – 36,5 lat należy założyć iż badanie dotyczy populacji dorosłych. Ze względu na brak innych badań, które spełniałyby kryteria włączenia zdecydowano się przedstawić wyniki wskazanego powyżej badania jako jedynego zidentyfikowanego prospektywnego badania oceniającego efektywność augmentacji pęcherza fragmentem jelita cienkiego w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności oksybutyniny podawanej dopęcherzowo przedstawiono wyniki 27 badań o zróżnicowanej wiarygodności, prezentujące efektywność kliniczną OXYins w różnych stężeniach oraz dawkach w populacji pacjentów z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii.

14.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

W obliczu powyższego uznano zatem, iż komparatory stanowiąc będą: 1) iniekcje toksyny botulinowej typu A; 2) augmentacja pęcherza moczowego (fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja).

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym analizowaną populację docelową stanowią dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Analizując zbieżność populacji opisanej w ramach wnioskowanego programu lekowego (PL) z próbą chorych, w której oceniono efektywność kliniczną VESOXX® widoczne jest, iż w zidentyfikowanych badaniach niewielką część populacji włączonej stanowią chorzy o innym niż zdefiniowane w ramach PL podłożu neurologicznym nadreaktywności wypieracza.

Dawkowanie i sposób podania interwencji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego jest w pełni zgodny z dawkowaniem tego leku we wnioskowanym Programie Lekowym dla produktu leczniczego VESOXX®.

W badaniu *Buyse 1995* okres leczenia wynosił 24 miesiące, dostępne były również wyniki analizy retrospektywnej dla kohorty pacjentów leczonych w badaniu *Buyse 1995*, przedstawiające długoterminowe wyniki leczenia OXYins (*Humblet 2015*), stąd należy uznać, iż długoterminowa skuteczność OXYins w stężeniu 0,1% jest dobrze udokumentowana.

Punkty końcowe ocenione w badaniach dla interwencji stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie (wyniki badania urodynamicznego). Jednakże warto zaznaczyć, iż wielkość obserwowanej odpowiedzi jest cechą osobniczą dlatego też w badaniach średnia wielkość efektu w zakresie zmian wybranych parametrów badania urodynamicznego jest tak zróżnicowana. W kontekście punktów końcowych dotyczących nietrzymania moczu, raportowanie punktów końcowych określanych jako „jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu” może powodować wprowadzenie dużej heterogeniczności wyników, utrudniając wnioskowanie.

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe zewnętrzną wiarygodność badania oceniającego efektywność kliniczną interwencji należy uznać za umiarkowaną.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie *Buyse 1995* to poprawnie zaprojektowana wieloośrodkowa prospektywna próba kliniczna bez grupy kontrolnej (II D). Wnioski z prospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej w szczególnych przypadkach (choroby rzadkie, lek o udowodnionej skuteczności) taki schemat badawczy jest akceptowalny.

Wiarygodność doniesień naukowych po stronie komparatora została również oceniona zgodnie z kryteriami AOTMiT. Włączone po stronie komparatora prace pod względem wiarygodności stanowią prospektywne

doniesienia naukowe typu *pre/post* (II D). Wyjątek stanowią dwie prace *Safari 2010*, *Austin 2021* będące randomizowanymi badaniami klinicznymi (II A).

14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne *Guerra 2008* oraz *Shen 2022* poświęcone ocenie efektywności klinicznej OXYins w populacji dzieci (*Guerra 2008*) oraz dzieci i dorosłych (*Shen 2022*) z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii, u których stwierdzono brak skutecznej kontroli za pomocą doustnej oksybutyniny. Pierwotne kryteria włączenia w omawianym przeglądzie były szersze niż w niniejszej pracy, ze względu na szersze kryteria dotyczące włączonej populacji (chorzy z pęcherzem neurogennym (w tym NDO) o zróżnicowanej etiologii (bez zawężeń do SB lub SCI) oraz interwencji (dopuszczono możliwość zastosowania OXYins w różnych stężeniach, ponadto dopuszczono również możliwość stosowania OXYins wraz z innym leczeniem). Przeszukano podobne bazy informacji medycznej, przy czym data ostatniego wyszukiwania w zidentyfikowanych przeglądach ograniczyła się odpowiednio do lipca 2007 oraz września 2021 r. Ostatecznie, do przeglądu *Guerra 2008* włączono 8 badań prezentujących efektywność kliniczną OXYins (*Greenfield 1991*, *Connor 1994*, *Kasabian 1994*, *Kaplinsky 1996*, *Painter 1996*, *Buyse 1998*, *Ferrara 2001* oraz *Guerra 2006*). Podczas gdy w przeglądzie *Shen 2022* włączono 19 badań (w tym 2 badania RCT). Badania te zostały uwzględnione w niniejszej analizie w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo. Pomimo istnienia istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej zidentyfikowanych badań autorzy cytowanych przeglądów systematycznych przeprowadzili agregację danych w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego. Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie oksybutyniny podawanej dopęcherzowo pozwala na zwiększenie maksymalnej pojemności pęcherza oraz zmniejszenia ciśnienia wypieracza u dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii. Ponadto, pomimo iż częstość oraz ciężkość obserwowanych AE charakterystycznych dla oksybutyniny jest wyraźnie niższa, nie oznacza to jednak, że zastosowanie miejscowego podawania dopęcherzowo leku pozwala na całkowite ich wyeliminowanie. Należy zwrócić uwagę, iż jakość zebranych dowodów klinicznych (badania bez grupy kontrolnej typu *pre/post* test, często o charakterze retrospektywnym) jest niska co ogranicza wnioskowanie. Wydaje się iż stosowanie tej postaci leku w przypadku wykazania oporności na doustną terapię oksybutyniną i/lub w przypadku braku tolerancji na doustne podanie oksybutyniny może stanowić skuteczną alternatywę pozwalającą na uzyskanie celu terapeutycznego w tej grupie chorych.

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej: Medline, Embase oraz The Cochrane Library (przez OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	The Cochrane Library*
1.	'oxybutynin hydrochloride' OR 'oxybutynin chloride' OR '4 diethylamino 2 butynyl alpha cyclohexyl alpha hydroxybenzeneacetate' OR '4 diethylamino 2 butynyl alpha phenylcyclohexaneglycolate' OR 'oxybutynin' OR 'vesoxx' OR 'vesolox'	1 709	6 699	629

Data ostatniego wyszukiwania: 15.05.2023 r.*Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR VESOXX OR VESOLOX	96

Data wyszukiwania: 25.05.2023 r.

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	oxybutynin hydrochloride OR VESOXX OR VESOLOX	15

Data wyszukiwania: 25. 05.2023 r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library (przez OVID)

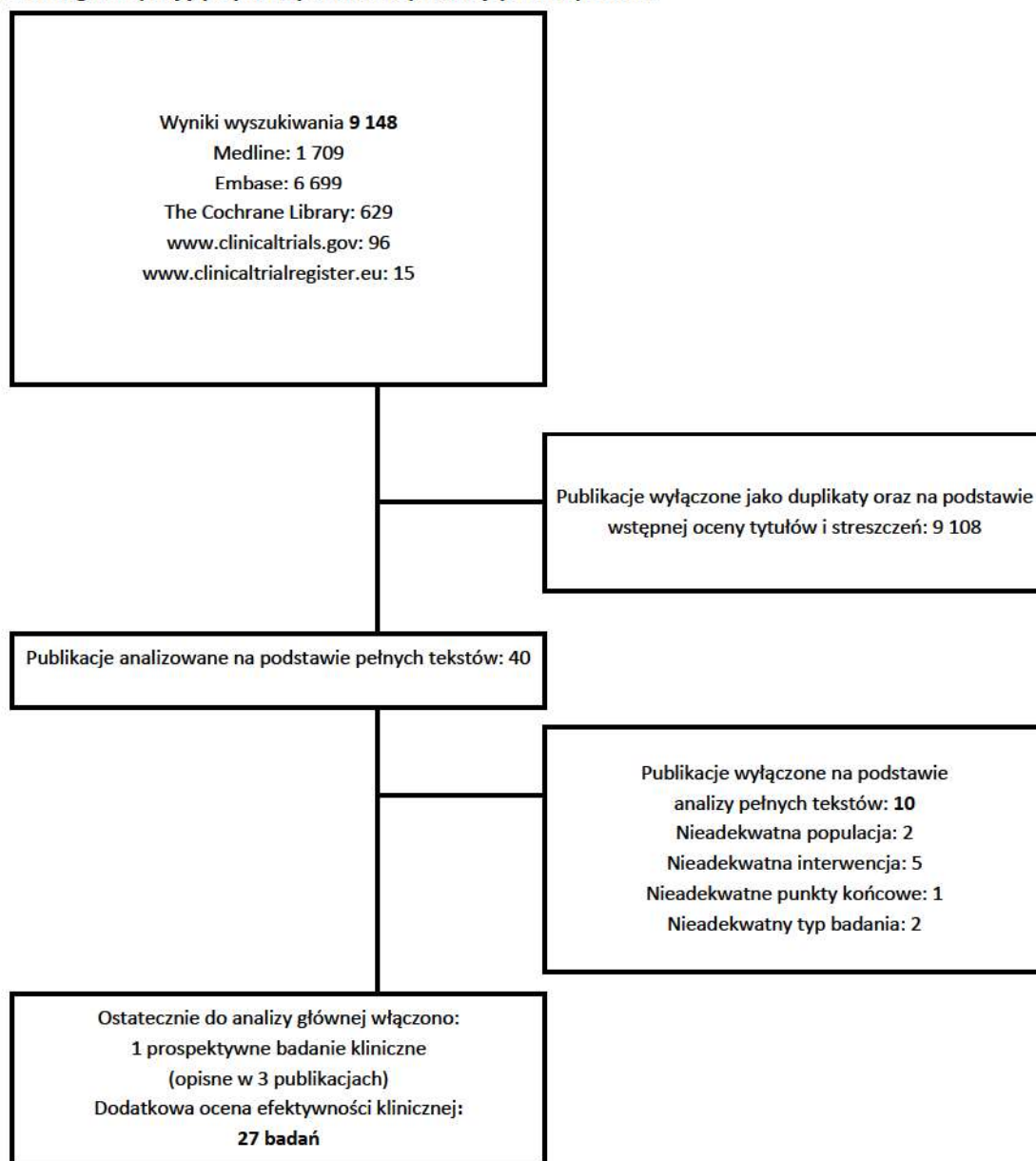
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library*
1.	((spinal cord injury) OR (spinal cord lesion) OR myelomeningocele OR (detrusor-sphincter dyssynergia) OR (neurogenic bladder) OR (neuropathic bladder) OR (Neurogenic overactivity) OR (detrusor overactivity) OR myelodysplasia OR (detrusor hypertonicity) OR (detrusor hyperactivity) OR (neurogenic detrusor overactivity) OR (neurogenic hyperreflexia) OR (bladder hyperreflexia) OR (neurospinal	69 809	127 061	5 516

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library*
	dysraphism) OR (detrusor hyperreflexia) OR (spina bifida))			
2.	Botox OR onabotulinumtoxinA OR (onabotulinum toxin A) OR (botulinum neurotoxin A) OR (botulinum neurotoxin) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum toxin A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum A Toxin) OR Dysport OR azzalure OR abobotulinumtoxinA OR (abobotulinum toxin A) OR Xeomin OR incobotulinumtoxinA OR bocouture OR BoNT-A OR (NT-201)	13 019	30 386	4 595
3.	(bladder augmentation) OR (augmentation cystoplasty) OR (bladder enlargement) OR enterocystoplasty OR (auto augmentation) OR caecoplasty OR gastrocystoplasty OR ileocystoplasty OR (bladder augment) OR (augmentation cystoplasty) OR colcystoplasty OR (sigmoid enterocystoplasty) OR ileocecocystoplasty OR (gastrointestinal cystoplasty) OR (cystoplasty) OR (supra trigonal cystoplasty) OR (clam cystoplasty) OR cystoplasty OR (replacement cystoplasty) OR (detrusor myomectomy) OR (bladder autoaugmentation) OR detrusorectomy)	3 059	4 252	37
4.	#1 AND #2	782	2 288	280
5.	#1 AND #3	868	1 600	19

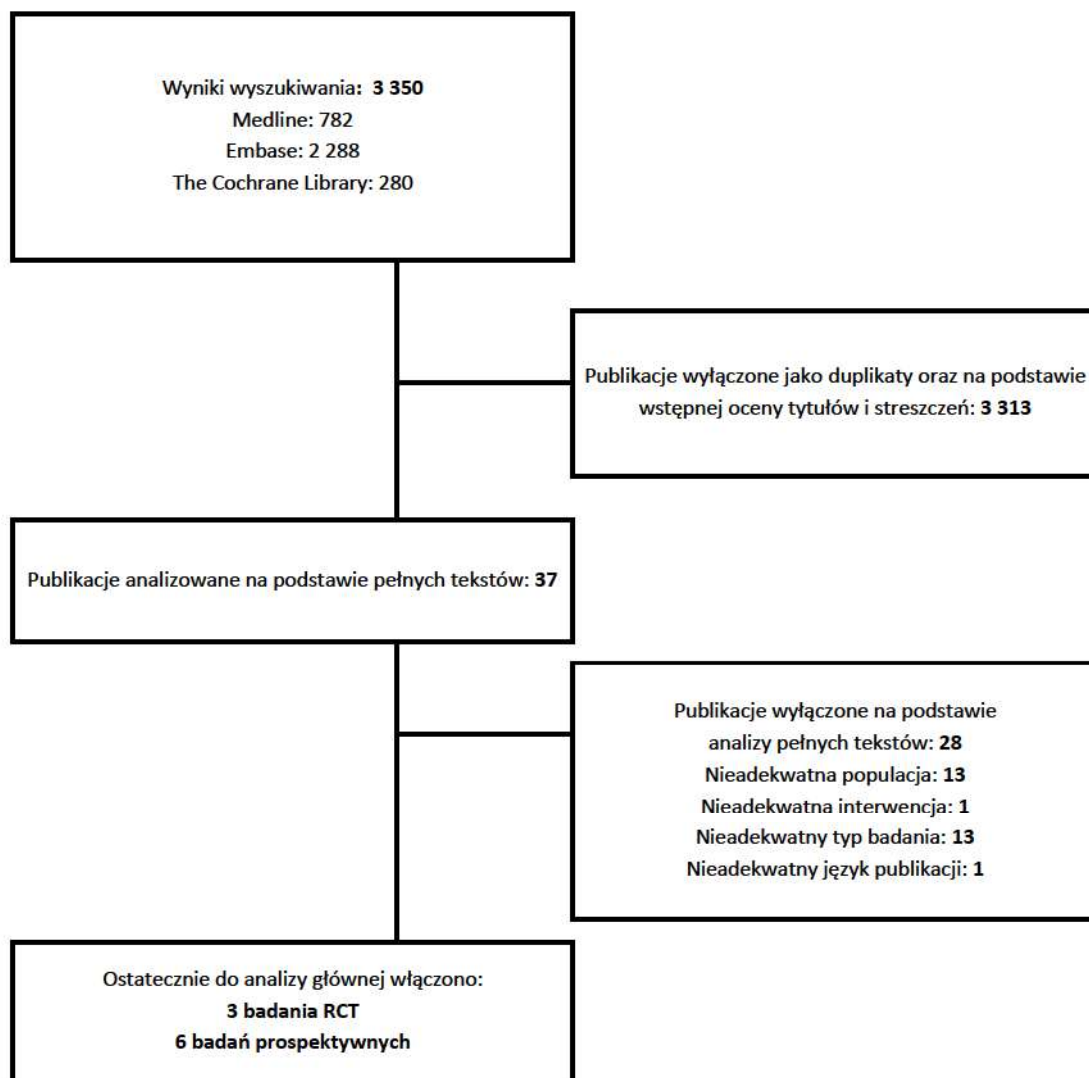
Data wyszukiwania 15.05.2023 r. *Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers

15.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): OXYins

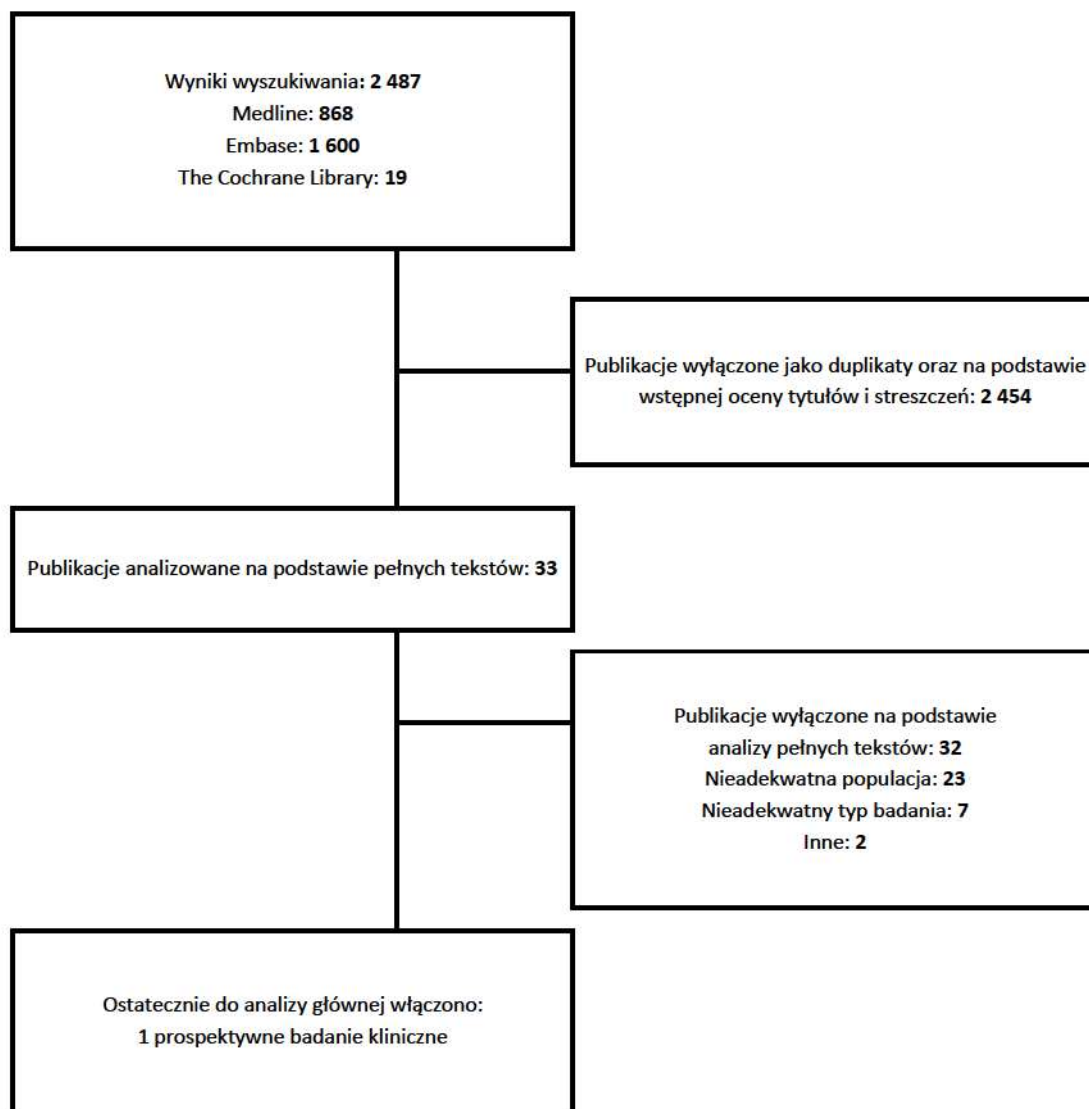


Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): BTX-A*



*ze względu na brak możliwości weryfikacji pełnego tekstu w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia spowodowany brakiem dostępności do zakupu ww publikacji/badania „Giannantoni A, et al., IncobotulinumtoxinA versus OnabotulinumtoxinA intradetrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity incontinence: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. Minerva Urol Nephrol. 2021 Mar 26. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04227-2, publikacji nadano status „nieдоступna”

Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Leczenie chirurgiczne



15.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy głównej

Tabela 43. Charakterystyka badania Buyse 1995

Badanie	Buyse 1995	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMIT	II D	
Ocena wg skali NICE	7/8 pkt	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Belgia)	
Metodyka -typ badania	Prospektywne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p><i>I rzędowe:</i> Zmiana w pojemności pęcherza</p> <p><i>II-rzędowe:</i> oczekiwana pojemność pęcherza ważona ze względu na wiek chorego</p> <p>Podatność pęcherza</p> <p>Poprawa w zakresie nietrzymania moczu</p> <p>Suchość socjalna;</p> <p>Jakość życia: nie oceniano</p> <p>Bezpieczeństwo: Utrata z badania, poszczególne AE</p>	
Analiza ITT	Nie	
Utrata pacjentów z badania	Utrata z badania: 2/15 (13%)	
Źródła finansowania	Bd	
Inne akronimy badania	-	
Publikacje do badania	Buyse 1995 [16], Buyse 1998 [17], Humblet 2015 [18]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 0-18 rż; Nieskuteczne leczenie doustną postacią OXY zdefiniowane jako brak wystarczającego hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza, zdefiniowany jako przetrwałe nietrzymanie moczu u dzieci w wieku powyżej 3 lat oraz przetrwała dysfunkcja pęcherza w wieku poniżej 3 lat (n=8) lub i uciążliwe zdarzenia niepożądane towarzyszące leczeniu doustną OXY; Zgoda na udział w badaniu klinicznym. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Brak 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	OXYins	
Liczebność	15	
Wiek w latach, mediana	13,75 (0,6-13,75)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	Rozszczepienie kręgosłupa	12/15 (80)
	Uszkodzenie rdzenia kręgowego	1/15 (7)
	Inne	2/15 (13)
Wcześniejsze leczenie NDO, %	84,6	
Początkowa wartość parametrów	Maksymalna pojemność pęcherza, ml	114,2 (bd)

urodynamicznego średnia ± SD	Podatność pęcherza, [ml/ cm H ₂ O]	2,523
Obecność dyssynergii (DSD)	zwieraczowo-wypieraczowej	73%
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	OXYins w stężeniu 0,1% w gotowych ampulkach podawano w dawce 0,2 mg/kg/d 2 x dziennie (dawka max: 5mg)	
Sposób podawania leku	dopęcherzowe	
Leczenie dodatkowe	Bd	
Okres leczenia	24 miesiące (Max. 15 lat)	
Okres obserwacji	24 miesiące (Max. 15 lat)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna cystometryczna pojemność pęcherza moczowego	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml]	średnia (SD)
Podatność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H ₂ O]	średnia (SD)
Poprawa zakresie nietrzymania moczu	Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja epizodów nietrzymania moczu	n/N (%)
Suchość socjalna	Liczba chorych, u których stwierdzono brak epizodów nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniami	n/N (%)
Jakość życia	Definiowana jako ogólna preferencja leczenia	n/N (%)
Działania niepożądane	Nie podano	n/N (%)

Tabela 44. Charakterystyka badania Schulte-Bauklah 2002

Badanie	Schulte-Bauklah 2002
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	5/8 pkt
Liczba ośrodków	Bd
Metodyka badania	Prospektywne, otwarte badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> maksymalna pojemność pęcherza, podatność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, <i>reflex volume</i>, zmiana nasilenia nietrzymania moczu</p> <p><u>Jakość życia:</u> nie oceniano</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE ogółem</p>
Analiza ITT	Nie podano
Utrata pacjentów z badania	Nie podano
Źródła finansowania	Bd
Inne akronimy badania	-
Publikacje do badania	Schulte-Bauklah 2002 [22]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek: 1-16 lat, • Diagnoza neurogennej nadreaktywności wypieracza oraz wielkość ciśnienia wypieracza > 40 cm H₂O; • Oporność na wysokie dawki leczenia Ac (15 przypadków); • Brak tolerancji leczenia Ac (2 przypadki); • Zgoda na udział w badaniu klinicznym 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parameter	BTX-A
Liczebność	17
Płeć męska, n (%)	9 (53)
Wiek w latach, średnia (zakres)	10,8 (bd)
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	17 (100)
<i>Spina bifida</i>	
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD), ml	137,53 (59,96)
Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia (SD) cm H ₂ O	59,92 (32,32)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Botox® w dawce 12 IU/kg m.c. (dawka max 300 IU)
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego podczas cystoskopii/ znieczulenie ogólne
Leczenie dodatkowe	Bd
Okres leczenia	Nie dotyczy (1 iniekcja)
Okres obserwacji	2-4 tygodnie

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] w 2-4 tygodniu po podaniu BTX-A	średnia (SD)
Podatność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H ₂ O] w 2-4 tygodniu po podaniu BTX-A	średnia (SD)
Maksymalne ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] w 2-4 tygodniu po podaniu BTX-A	średnia (SD)
Reflex volume	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] - pojemność pęcherza w momencie skurczu wypieracza w 2-4 tygodniu po podaniu BTX-A	średnia (SD)
Ocena nasilenia nietrzymania moczu	Zgodnie z klasyfikacją Schurch: 0: suchość socjalna pomiędzy cewnikowaniami, 1: pojedynczy przypadek nietrzymania moczu w ciągu dnia, w szczególności w porze nocnej; 2: nietrzymanie moczu występujące w przypadku poniżej 50% wszystkich interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami, 3: nietrzymanie moczu, które wystąpiło w co najmniej 50% przypadkach interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami	Średnia (SD)
Bezpieczeństwo	Ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych	n

Tabela 45. Charakterystyka badania *Kajbafzadeh 2006*

Badanie	<i>Kajbafzadeh 2006</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	5/8 pkt
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Iran)
Metodyka badania	Prospektywne, otwarte badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> maksymalna pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, zmiana stopnia nasilenia nietrzymania moczu, odpływ pęcherzowo-moczowodowy</p> <p><u>Jakość życia:</u> nie oceniano</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE ogółem</p>
Analiza ITT	Nie podano
Utrata pacjentów z badania	Nie podano
Źródła finansowania	Bd
Inne akronimy badania	Brak
Publikacje do badania	<i>Kajbafzadeh 2006 [19]</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza neurogennej nadreaktywności wypieracza w przebiegu MMC; • Oporność /nietolerancja wcześniejszego leczenia farmakologicznego; • Stosowanie czystego, przerywanego cewnikowania w celu opróżnienia pęcherza; • Zgoda na udział w badaniu klinicznym 	

Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilny status neurologiczny (brak leczenia chirurgicznego w okresie ostatnich 2 lat); • Stwierdzona koagulopatia • Aktywna postać zakażenia dróg moczowych; • Stany zapalne w miejscu planowanego zabiegu. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parameter	BTX-A	
Liczebność	26	
Płeć męska, n (%)	20 (77)	
Wiek w latach, średnia (zakres)	6,9 (3,5-13)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	MMC	26 (100)
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD), ml	102,8 (6,3)	
Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia (SD) cm H ₂ O	83,2 (4,6)	
Stwierdzenie obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR), n (%)	15 (58)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Botox® w dawce 10 IU/kg m.c.	
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego podczas cystoskopii/ znieczulenie ogólne	
Leczenie dodatkowe	Brak	
Okres leczenia	Nie dotyczy (1 iniekcja)	
Okres obserwacji	4 miesiące	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] po 4 miesiącu od podania BTX-A	średnia (SD)
Maksymalne ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] po 4 miesiącu od podania BTX-A	średnia (SD)
Odływ pecherzowo-moczowodowy	Brak definicji	N
Ocena nasilenia nietrzymania moczu	Zgodnie z klasyfikacją Schurch: 0: suchość socjalna pomiędzy cewnikowaniami, 1: pojedynczy przypadek nietrzymania moczu w ciągu dnia, w szczególności w porze nocnej; 2: nietrzymanie moczu występujące w przypadku poniżej 50% wszystkich interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami, 3: nietrzymanie moczu, które wystąpiło w co najmniej 50% przypadkach interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami	Średnia (SD)
Bezpieczeństwo	Ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych	n

Tabela 46. Charakterystyka badania Tarcan 2014

Badanie	Tarcan 2014
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	5/8 pkt
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Turcja)
Metodyka badania	Prospektywne, otwarte badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność</u>: maksymalna pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, podatność pęcherza, wzrost objętości moczu podczas cewnikowania, suchość socjalna, odpływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR),</p> <p><u>Jakość życia</u>: nie oceniano</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: miejscowe AE, ogólnoustrojowe AE, związane z interwencją AE (UTI), osłabienie mięśniowe</p>
Analiza ITT	Nie podano
Utrata pacjentów z badania	Nie podano
Źródła finansowania	brak
Inne akronimy badania	-
Publikacje do badania	Tarcan 2014 [23]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z neurogenną nadreaktywnością pęcherza z towarzyszącym nietrzymaniem moczu • Nieskuteczność wcześniejszego leczenia farmakologicznego (manifestująca się nietrzymaniem moczu) tj. podaniem oksybutyniny w połączeniu z CIC przez okres ostatnich 2 miesięcy; • Stosowanie czystego, przerywanego cewnikowania w celu opróżnienia pęcherza; • Zgoda na udział w badaniu klinicznym 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parameter	BTX-A
Liczebność	36
Płeć męska, n (%)	Bd
Wiek w latach, średnia (zakres)	7,95 (5-13)
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	MMC 26 (100)
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD), ml	153,9 (bd)
Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia (SD) cm H ₂ O	64,63 (bd)
Podatność pęcherza, średnia (SD) ml/ cm H ₂ O	2,38 (bd)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Botox® w dawce 10 IU/kg m.c. (dawka max: 300 U) /1 -3 iniekcji
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego podczas cystoskopii/ znieczulenie ogólne

Leczenie dodatkowe	Antybiotykoterapia (profilaktycznie) u pacjentów z VUR lub nawracającymi infekcjami dróg moczowych	
Okres leczenia	Nie dotyczy	
Okres obserwacji	Średnia 129 tygodni (zakres od 12 do 52 tygodni)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] po 6 tygodnia od podania BTX-A	średnia (SD)
Maksymalne ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] po 6 tygodniu od podania BTX-A	średnia (SD)
Podatność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H ₂ O] po 6 tygodniu od podania BTX-A	Średnia (SD)
Odływ pęcherzowo-moczowodowy	Brak definicji	n
Bezpieczeństwo	Ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych (w tym miejscowych, ogólnoustrojowych oraz związanych z procedurą)	n

Tabela 47. Charakterystyka badania *Safari 2010*

Badanie	<i>Safari 2010</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II A
Ocena wg skali Cochrane Collaboration	niska (nieznane)
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Iran)
Metodyka badania	Prospektywne, podwójne zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u> maksymalna pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, zmiana stopnia nasilenia nietrzymania moczu, odpływ pęcherzowo-moczowodowy</p> <p style="text-align: center;"><u>Jakość życia:</u> nie oceniano</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u> AE ogółem</p>
Analiza ITT	Nie podano
Utrata pacjentów z badania	Brak
Źródła finansowania	Brak
Inne akronimy badania	-
Publikacje do badania	<i>Safari 2010</i> [2123]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza neurogennej nadreaktywności wypieracza w przebiegu odpornej na stosowane dotychczas leczenie Ac stosujących czyste, przerywane cewnikowanie; • Stwierdzenie odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) lub nietrzymanie moczu; • Zgoda na udział w badaniu klinicznym 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilny status neurologiczny (brak leczenia chirurgicznego w okresie ostatnich 2 lat); • Stwierdzona koagulopatia; 	

- Stany zapalne dróg moczowych;
- Myastenia gravis
- Nadwrażliwość na BTX-A;
- Jednoczesne stosowanie aminoglikozydów.
- Aktywna postać zakażenia dróg moczowych;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parameter	BTX-A*	
Liczebność	30	
Płeć męska, n (%)	13 (43,3)	
Wiek w latach, średnia (SD)	6, 58 (2,53)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	MMC	30 (100)
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD), ml	176,17 (85,62)	
Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia (SD) cm H ₂ O	133,10 (107,63)	
Dyssynergia wypieraczowo-zwieraczowa cewki n (%)	28 (93,4)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Dysport® w dawce 10 IU/kg m.c.	
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego podczas cystoskopii/ bez trygonu znieczulenie ogólne	
Leczenie dodatkowe	Brak	
Okres leczenia	Nie dotyczy (1 iniekcja)	
Okres obserwacji	Do 6 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] po 3 oraz 6 miesiącu od podania BTX-A	średnia (SD)
Maksymalne ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] po 3 oraz 6 miesiącu od podania BTX-A	średnia (SD)
Obecność dyssynergii wypieraczowo-zwieraczowej (DSD)	Brak	n
Objętość moczu pozostała po opróżnieniu pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] po 3 oraz 6 miesiącu od podania BTX-A	Średnia (SD)
Odływ pecherzowo-moczowodowy	Zgodnie z obowiązującą definicją (3 miesiąc)	n
Ocena nasilenia nietrzymania moczu	Zgodnie z klasyfikacją Schurch: 0: suchość socjalna pomiędzy cewnikowaniami, 1: pojedynczy przypadek nietrzymania moczu w ciągu dnia, w szczególności w porze nocnej; 2: nietrzymanie moczu występujące w przypadku poniżej 50% wszystkich interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami, 3: nietrzymanie moczu, które wystąpiło w co najmniej 50% przypadkach interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami	Średnia (SD)
Bezpieczeństwo	Zaparcia, poziom kreatyniny	n

* przedstawiono dane jedynie dla ramienia A, gdzie BTX-A stosowany jest zgodnie z zapisami CHPL

Tabela 48. Charakterystyka badania Riccabona 2004

Badanie	Riccabona 2004
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMiT	II D
Ocena wg skali NICE	6/8 pkt
Liczba ośrodków	Dwuośrodkowe (Niemcy, Włochy)
Metodyka badania	Prospektywne, otwarte badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> maksymalna pojemność pęcherza, podatność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, reflex volume, VUR, suchość socjalna, stopień nasilenia nietrzymania moczu</p> <p><u>Jakość życia:</u> nie oceniano</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> nie oceniano</p>
Analiza ITT	Nie (nie podano)
Utrata pacjentów z badania	Nie podano (bd)
Źródła finansowania	bd
Inne akronimy badania	bd
Publikacje do badania	Riccabona 2004 [20]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Zgoda na udział w badaniu klinicznym 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> bd 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parameter	BTX-A
Liczebność	15
Płeć męska, n (%)	10 (67)
Wiek w latach, średnia (zakres)	5,8 (2,3-7,7)
Pierwotne pochodzenie NDO, <i>Spina bifida</i> , n (%)	15 (100)
Odływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR), n (%)	4 (27)
Wodonercze, n (%)	3 (20)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Botox w dawce 10 IU/kg m.c. (dawka max 360 IU) dwie iniekcje w odstępie 12 miesięcy
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego podczas cystoskopii/ znieczulenie ogólne
Leczenie dodatkowe	bd
Okres leczenia	Nie dotyczy
Okres obserwacji	12 miesięcy po każdej iniekcji Od 12 do 30 miesięcy

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml– w 3, 9 oraz 12 miesiącu	średnia (SD)
Podatność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H ₂ O] – w 3, 9 oraz 12 miesiącu	średnia (SD)
Ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] – średnia (SD)	średnia (SD)
Reflex volume	Ocena w ramach badania urodynamicznego -pojemność pęcherza w momencie pierwszego skurczu wypieracza	średnia (SD)
Odpływ pecherzowo- moczowodowy (VUR)	Nie podano	n
Suchość socjalna	Dzienniczek mikcji, Liczba chorych, u których stwierdzono brak epizodów nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniami przez okres co najmniej 3 dni	n
Ocena nasilenia nietrzymania moczu	Zgodnie z klasyfikacją Schurch: 0: suchość socjalna pomiędzy cewnikowaniami, 1: pojedynczy przypadek nietrzymania moczu w ciągu dnia, w szczególności w porze nocnej; 2: nietrzymanie moczu występujące w przypadku poniżej 50% wszystkich interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami, 3: nietrzymanie moczu, które wystąpiło w co najmniej 50% przypadkach interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami	Średnia (SD)

Tabela 49. Charakterystyka badania *Austin 2021*

Badanie	<i>Austin 2021</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II A
Ocena wg skali Cochrane Colaboration (RoB)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (31), USA, Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Włochy, Polska, Turcja)
Metodyka badania *	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne
Randomizacja, zaślepienie	Randomizacja komputerowa, centralna w stosunku 1:1:1 metoda: IWR Badanie podwójnie zaślepienie
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowe:</i> zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dzienniej liczby przypadków nietrzymania moczu <i>II-rzędowe:</i>

	Zmiana w objętości moczu uzyskana w momencie pierwszego porannego cewnikowania Odpowiedź na leczenie w skali TBS Maksymalna pojemność pęcherza (MCC), maksymalne ciśnienie pęcherza w momencie wypełnienia (Pedtmax) Odsetek chorych, u których raportowano mimowolne skurcze mięśnia wypieracza Odpowiedź na leczenie w skali TBS Bezpieczeństwo: Utrata z badania, AE, zakażenia układu moczowego, AG ogółem, poważne AE, poszczególne AE			
Analiza ITT	Nie Zastosowano analizę mITT, zdefiniowaną jako wszyscy pacjenci, u których zastosowano iniekcje BTX-A			
Utrata pacjentów z badania	Wycofanie z badania: BTX-A 50U: 6 (15,8%), BTX-100U: 4 (8,9%) oraz 4 (13,3%)			
Źródła finansowania	Allergan plc			
Inne akronimy badania	NCT01852045			
Publikacje do badania	Austin 2021 [24]			
Kryteria włączenia				
Kryteria włączenia:				
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 5-17 lat; • Neurogenna nadreaktywność wypieracza (NDO) wynikające z (potwierdzona badaniem urodynamicznym); • Niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie antycholinergiczne (inkontynencja, nietolerancja dotychczasowego leczenia z powodu AE, brak chęci kontynuowania dotychczasowej terapii); • Stosowanie czystego, przerywanego cewnikowania (CIC) przez okres co najmniej 3 miesięcy przed „skringiem” w czystości wynoszącej ≥ 3 razy/dziennie; • Zgoda na udział w badaniu klinicznym. 				
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)				
<ul style="list-style-type: none"> • Porażenie mózgowe; • Aktualna terapia BTX-A; • Leczenie operacyjne w obrębie rdzenia kręgowego w kresie ostatnich 6 miesięcy przed „skringiem” do badania. 				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parameter	BTX-A 50 U	BTX-A 100 U	BTX-A 200 U	
Liczebność	38	45	30	
Wiek w latach, średnia (SD)	11,4 (3,5)	10,8 (3,3)	11,9 (3,1)	
Płeć męska, n (%)	20 (52,6)	30 (66,7)	15 (50)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	Dysrafie kręgosłupa	33 (86,8)	39 (86,7)	27 (90,0)
	Uszkodzenie rdzenia kręgowego	5 (13,2)	6 (13,3)	2 (6,7)
	Inne	0	0	1 (3,3)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	50 U = Placebo (dawka max. wynosiła 6 U/kg m.c.)	100 U (dawka max. wynosiła 6 U/kg m.c.)	200 U (dawka max. wynosiła 6 U/kg m.c.)	
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego (jak 0,5 ml roztworu) podczas cystoskopii			

Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli zaprzestać dalszego stosowania leczenia antycholinergicznego w okresie 7 dni od momentu „skriningu” do badania lub kontynuować ww leczenie w stałej dawce przez okres trwania badania.	
Okres leczenia	nie dotyczy (podanie jednorazowe)	
Okres obserwacji	Wizyty osobiste - 2, 6, 12 tygodni, następnie, teleporada co 6 tygodni do ukończenia badania	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dziennej liczby przypadków nietrzymania moczu	Dzienniczek mikcji (2 dniowa obserwacja)	Średnia zmiana obliczona metodą LS (SE) - graficznie
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pojemności moczu uzyskanej podczas pierwszego porannego cewnikowania	Dzienniczek mikcji [ml] Mocz zbierano w momencie gdy chory rozpoczął „dzień”	Średnia zmiana obliczona metodą LS (SE) - graficznie
Maksymalne ciśnienie wypieracza momencie wypełnienia (Pdetmax)	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H ₂ O]	średnia zmiana obliczona metodą LS (SE) - graficznie
Cystometryczna pojemność pęcherza	Oceniana w badaniu urodynamicznym [ml]	średnia zmiana obliczona metodą LS (SE) - graficznie
Odsetek chorych, u których raportowano mimowolne skurcze mięśnia wypieracza	Oceniany w badaniu urodynamicznym	%
Pozytywna odpowiedź na leczenie (TBS)	TBS jest jednopunktową miarą pacjenta/opiekuna korzyści wynikających z zastosowanego leczenia (gdzie, 1 oznacza znaczną poprawę; 2- poprawę 3- brak zmian; 4 pogorszenie). Odpowiedź pozytywną zdefiniowano jako odpowiedź pacjenta, gdy jego stan „znacznie się poprawił” lub „poprawił”.	%
Działania niepożądane	Nie podano	n/N (%)

* w opinii analityków badanie pseudorandomizowane

Tabela 50. Charakterystyka badania Hui 2020

Badanie	Hui 2020
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	7/8 pkt
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (bd)
Metodyka badania	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne typu <i>pre/post</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <p><i>I rządowe:</i> Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR) czas trwania pierwszego epizodu NDO</p> <p><i>II-rządowe:</i> dzienna liczba epizodów inkontynencji</p>

	Objętość moczu wydalana podczas mikcji (cewnikowania) Suchość socjalna Jakość życia <u>Bezpieczeństwo</u> : poszczególne AE, hematuria (krwiomocz)
Analiza ITT	Nie (nie podano)
Utrata pacjentów z badania	bd
Źródła finansowania	Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, China (numery grantów A2018124, A2018503 and B2017040)
Inne akronimy badania	bd
Publikacje do badania	Hui 2020 [26]

Kryteria włączenia

Kryteria włączenia:

- Wiek 0-18 lat (dzieci);
- Stabilna postać uszkodzenia rdzenia kręgowego (brak progresji w zakresie neurologicznych objawów choroby w okresie ≥ 3 miesięcy);
- Nadreaktywność wypieracza (potwierdzona badaniem urodynamicznym);
- Niewystarczająca odpowiedź lub oporność na dotychczasowe leczenie antycholinergiczne (co najmniej dwa różne leki);
- Zgoda na stosowanie przez pacjenta/ opiekuna pacjenta czystego, przerywanego cewnikowania (CIC);
- Zgoda na udział w badaniu klinicznym.

Kryteria wykluczenia

- Stwierdzona koagulopatia;
- Nadwrażliwość na toksynę botulinową typu A;
- Zakażenie dróg moczowych (UTI);

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parameter	BTX-A 200 IU	
Liczebność	33	
Wiek w latach, średnia (SD)	15,58 (1,63)	
Płeć męska, n (%)	29 (87,87)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	Pourazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego	28 (84,85)
	Pooperacyjne uszkodzenie rdzenia kręgowego	5 (15,15)
Wcześniejsze leczenie antycholinergiczne, n (%)	33 (100)	
Przerywane cewnikowanie, n (%)	33 (100)	

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Botox (rozcieńczono w objętości 30 ml soli fizjologicznej, liczba podań została tak dobrana aby nie przekroczyć dawki 10 IU/kg m. c., dawka maksymalna 200 IU)
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego) podczas cystoskopii
Leczenie dodatkowe	Antybiotykoterapia (profilaktycznie) w dniu zabiegu.
Okres leczenia	Nie dotyczy (podanie jednorazowe)
Okres obserwacji	12 tygodni

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego epizodu NDO ($P_{detmaxFNDO}$)	Oceniano w ramach badania wideourodynamicznego po 12 tygodniach od podania leku	średnia (SD)
Objętość moczu podczas pierwszego epizodu NDO (V_{FNDO})	Nie podano NDO zdefiniowano jako spontaniczne lub mimowolne skurcze wypieracza występujące podczas fazy wypełniania [ml]	średnia (SD)
Czas trwania pierwszego epizodu NDO	NDO zdefiniowano jako spontaniczne lub mimowolne skurcze wypieracza występujące podczas fazy wypełniania [s]	średnia (SD)
Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR)	Nie podano	n
Dzienna liczba epizodów inkontynencji	Na podstawie dzienniczka mikcji [n/dzień]	średnia (SD)
Objętość moczu podczas mikcji (cewnikowania)	Na podstawie dzienniczka mikcji [ml]	średnia (SD)
Suchość socjalna	Liczba chorych, u których stwierdzono brak epizodów nietrzymania przez okres 7 następujących po sobie dni (na podstawie dzienniczka mikcji)	n (%)
Jakość życia	Definiowana wg skali I-QoL	średnia (SD)
Działania niepożądane (związane z podanym leczeniem)	W tym hematuria	n

Tabela 51. Charakterystyka badania *Banakhar 2021*

Badanie	<i>Banakhar 2021</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	7/8 pkt
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe (Arabia Saudyjska)
Metodyka badania	Prospektywne, kohortowe badanie
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: liczba objawowych UTI po iniekcji BTX-A II-rzędowe: podatność pęcherza, ciśnienie wypieracza
Analiza ITT	Nie (nie podano)
Utrata pacjentów z badania	bd
Źródła finansowania	brak
Inne akronimy badania	bd
Publikacje do badania	<i>Banakhar 2021</i> [25]
Kryteria włączenia	

Kryteria włączenia:

- Nadreaktywność wypieracza (potwierdzona badaniem urodynamicznym);

<ul style="list-style-type: none"> • Upředni stosowanie leczenia antycholinergicznego w dawce maksymalnie tolerowanej (najwyższa możliwa dawka nie powodująca występowania uciążliwych zdarzeń niepożądanych); • Nawracające zakażenia dróg moczowych (UTI), zdefiniowane jako co najmniej dwa przypadki objawowego UTI w okresie 6 ostatnich miesięcy przed podaniem BTX-A, w czasie jednoczesnej antybiotykoterapii); • Zgoda na stosowanie przez pacjenta/ opiekuna pacjenta czystego, przerywanego cewnikowania (CIC); • Zgoda na udział w badaniu klinicznym. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopatyczna postać nadreaktywności wypieracza lub iniekcje do prostaty; • Kamienie w pęcherzu moczowym; • Rak pęcherza; • Obecność stałego cewnika. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parameter	Dzieci	
Liczebność	32	
Wiek w latach, średnia (SD)	bd	
Dawka BTX-A, n (%)	15 – 200 IU (47) 17 – 300 IU (53)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	<i>Spina bifida</i> 32 (100)	
Odptyw pęcherzowo-moczowodowy (VUR), n (%)	6 (18,8)	
Wodonercze, n (%)	11 (34,4)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Botox w dawce 200 IU lub 300 IU	
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego) podczas cystoskopii	
Leczenie dodatkowe	Antybiotykoterapia (profilaktycznie) w dniu zabiegu.	
Okres leczenia	Nie dotyczy (podanie jednorazowe)	
Okres obserwacji	12 tygodni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Liczba objawowych UTI po iniekcji BTX-A	Objawowe UTi definiowano jako współistnienie pozytywnego wyniku posiewu moczu/ogólnego badania moczu i któregośkolwiek z objawów gorączka, ból, krwimocz, i/lub ból w podbrzuszu	n
Podatność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml/cm H ₂ O] – 16 tydzień	średnia (SD)
Ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] – 16 tydzień	średnia (SD)

Tabela 52. Charakterystyka badania *Safari 2010*

Badanie	<i>Safari 2010</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D

Ocena wg skali NICE	5/8 pkt
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Iran)
Metodyka badania	Prospektywne, otwarte badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> maksymalna pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, zmiana stopnia nasilenia nietrzymania moczu, odpływ pęcherzowo-moczowodowy</p> <p><u>Jakość życia:</u> nie oceniano</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE ogółem</p>
Analiza ITT	Nie podano
Utrata pacjentów z badania	Nie podano
Źródła finansowania	Bd
Inne akronimy badania	-
Publikacje do badania	Safari 2010 [2123]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza neurogennej nadreaktywności wypieracza w przebiegu MMC; • Oporność /nietolerancja wcześniejszego leczenia farmakologicznego; • Stosowanie czystego, przerywanego cewnikowania w celu opróżnienia pęcherza; • Zgoda na udział w badaniu klinicznym 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilny status neurologiczny (brak leczenia chirurgicznego w okresie ostatnich 2 lat); • Stwierdzona koagulopatia • Aktywna postać zakażenia dróg moczowych; • Stany zapalne w miejscu planowanego zabiegu. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parameter	BTX-A
Liczebność	26
Płeć męska, n (%)	20 (77)
Wiek w latach, średnia (zakres)	6,9 (3,5-13)
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	26 (100)
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD), ml	102,8 (6,3)
Maksymalne ciśnienie wypieracza, średnia (SD) cm H ₂ O	83,2 (4,6)
Stwierdzenie obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR), n (%)	15 (58)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Botox® w dawce 10 IU/kg m.c.
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego podczas cystoskopii/ znieczulenie ogólne
Leczenie dodatkowe	Brak
Okres leczenia	Nie dotyczy (1 iniekcja)
Okres obserwacji	4 miesiące

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml] po 4 miesiącu od podania BTX-A	średnia (SD)
Maksymalne ciśnienie wypieracza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] po 4 miesiącu od podania BTX-A	średnia (SD)
Odpływ pecherzowo-moczowodowy	Brak definicji	N
Ocena nasilenia nietrzymania moczu	Zgodnie z klasyfikacją Schurch: 0: suchość socjalna pomiędzy cewnikowaniami, 1: pojedynczy przypadek nietrzymania moczu w ciągu dnia, w szczególności w porze nocnej; 2: nietrzymanie moczu występujące w przypadku poniżej 50% wszystkich interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami, 3: nietrzymanie moczu, które wystąpiło w co najmniej 50% przypadkach interwałów czasowych pomiędzy cewnikowaniami	Średnia (SD)
Bezpieczeństwo	Ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych	N

Tabela 53. Charakterystyka badania *Franco 2023*

Badanie	<i>Franco 2023</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	8/8 pkt
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (30, US, Kanada, Belgia, Czechy, Francja, Włochy, Polska, Turcja)
Metodyka badania *	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie typu <i>extension</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dziennej liczby przypadków nietrzymania moczu</p> <p>Zmiana w objętości moczu uzyskana w momencie pierwszego porannego cewnikowania</p> <p>Odpowiedź na leczenie w skali TBS</p> <p>Maksymalna pojemność pęcherza (MCC), maksymalne ciśnienie pęcherza w momencie wypełnienia (Pedtmax)</p> <p>Odsetek chorych, u których raportowano mimowolne skurcze mięśnia wypieracza</p> <p>Odpowiedź na leczenie w skali TBS</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, przerwanie leczenia z powodu TEAE, AE, TEAE, STEAE, związane z leczeniem TEAE, związane z leczeniem STEAE, zakażenia układu moczowego, AE związane z leczeniem, poszczególne AE (w podziale na dawkę)</p>
Analiza ITT	Nie Zastosowano analizę PPA, tj wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy faktycznie przyjęli dane leczenie
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 20 (21%)
Źródła finansowania	Allergan

Inne akronimy badania	NCT01852058		
Publikacje do badania	Franco 2023 [28]		
Kryteria włączenia			
Kryteria włączenia:			
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 5-17 lat; • Neurogenna nadreaktywność wypieracza (NDO) wynikające z (potwierdzona badaniem urodynamicznym); • Niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie antycholinergiczne (inkontynencja, nietolerancja dotychczasowego leczenia z powodu AE, brak chęci kontynuowania dotychczasowej terapii); • Stosowanie czystego, przerywanego cewnikowania (CIC) przez okres co najmniej 3 miesięcy przed „skriningiem” w czystości wynoszącej ≥ 3 razy/dziennie; • Występowanie mimowolnych skurczów pęcherza potwierdzone badaniem urodynamicznym w momencie rozpoczęcia badania lub w okresie 12 miesięcy przed jego rozpoczęciem • Zgoda na udział w badaniu klinicznym. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parameter	BTX-A		
Liczebność	95		
Wiek w latach, mediana (IQR)	12 (8; 14)		
< 12 lat, n (%)	47 (50)		
Płeć męska, n (%)	51 (54)		
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	Dysrafie kręgosłupa	82 (86)	
	Uszkodzenie kręgowego rdzenia	13 (14)	
	Inne	0 (0,0)	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	50 U (dawka max. wynosiła 6 U/kg m.c.)	100 U (dawka max. wynosiła 6 U/kg m.c.)	200 U (dawka max. wynosiła 6 U/kg m.c.)
Sposób podawania leku	Domięśniowo/ wypieracz pęcherza moczowego (jak 0,5 ml roztworu) podczas cystoskopii		
Leczenie dodatkowe	Nie podano		
Okres leczenia	Do 4 podań leku, Kolejne leczenie po upływie 12 tygodni		
Okres obserwacji	Wizyty osobiste - 2, 6, 12 tydzień, następnie, teleporada co 6 tygodni do ukończenia badania Mediana okresu obserwacji wynosiła 82 tygodnie (IQR: 65; 94)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dziennej liczby przypadków nietrzymania moczu	Dzienniczek mikcji (2 dniowa obserwacja)	Mediana (IQR), zmiana względem <i>baseline</i>	

Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pojemności moczu uzyskanej podczas pierwszego porannego cewnikowania	Dzienniczek mikcji [ml] Mocz zbierano w momencie gdy chory rozpoczął „dzień”	Mediana (IQR), zmiana względem baseline
Maksymalne ciśnienie wypieracza momencie wypełnienia (Pdetmax)	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O]	Mediana (IQR), zmiana względem baseline
Cystometryczna pojemność pęcherza	Oceniana w badaniu urodynamicznym [ml]	Mediana (IQR), zmiana względem baseline
Odsetek chorych, u których raportowano mimowolne skurcze mięśnia wypieracza	Oceniany w badaniu urodynamicznym	n/N (%)
Pozytywna odpowiedź na leczenie (TBS)	TBS jest jednopunktową miarą pacjenta/opiekuna korzyści wynikających z zastosowanego leczenia (gdzie, 1 oznacza znaczną poprawę; 2- poprawę 3- brak zmian; 4 pogorszenie). Odpowiedź pozytywną zdefiniowano jako odpowiedź pacjenta, gdy jego stan „znacznie się poprawił” lub „poprawił”.	n/N (%)
Działania niepożądane	Oceniano zgodnie z MedDRA wersja 21.0	n/N (%)

* w opinii analityków badanie pseudorandomizowane

Tabela 54. Charakterystyka badania *Chartier-Kastler 2000*

Badanie	<i>Chartier-Kastler 2000</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	II D
Ocena wg skali NICE	5/8 pkt
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe (Francja)
Metodyka badania	Prospektywne, badanie kliniczne
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> maksymalna pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełniania, suchość socjalna, jakakolwiek odpowiedź w zakresie nietrzymania moczu <u>Jakość życia:</u> nie oceniano <u>Bezpieczeństwo:</u> krwiomocz, komplikacje (bliskie)
Analiza ITT	Nie (nie podano)
Utrata pacjentów z badania	Nie podano (bd)
Źródła finansowania	Bd
Inne akronimy badania	Bd
Publikacje do badania	<i>Chartier-Kastler 2000</i> [29]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Nie podano 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Nie podano 	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parameter	Augumentacja pęcherza fragmentem jelita krętego	
Liczebność	17	
Płeć męska, n (%)	11 (65)	
Wiek w latach, średnia (zakres)	36,5 (bd)	
Pierwotne pochodzenie NDO, n (%)	Uszkodzenie kregoslupa	17 (100)
Czas od momentu wystąpienia SCI, średnia (zakres)	7,5 (2-16)	
Charakterystyka interwencji		
Opis	Powiększenie pęcherza fragmentem jelita cienkiego	
Okres leczenia	Nie dotyczy	
Okres obserwacji, średnia (zakres), lata	6,3 (1,25-10,5)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Maksymalna pojemność pęcherza	Ocena w ramach badania urodynamicznego [ml– ocena średnio po 5,4 roku	średnia (SD)
Ciśnienie wypieracza pod koniec fazy wypełnienia	Ocena w ramach badania urodynamicznego [cm H ₂ O] – ocena średnio po 5,4 roku	średnia (SD)
Jakakolwiek poprawa w zakresie nietrzymania moczu	bd	N
Suchość socjalna	bd	n
Bezpieczeństwo	Krwiomocz, komplikacje	n

15.5. Odległe wyniki leczenia chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym dopęcherzowo – Humblet 2015

Tabela 55. Odległe wyniki leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo w stężeniu 0,1%, Humblet 2015

Nr	Wiek (przed T/post T)	Pojemność pęcherza, ml (przed T/post T)	Ciśnienie pęcherza w momencie fazy wypełniania, cm H ₂ O (przed T/post T)	CINDEX (ml/cm H ₂ O) (przed T/post T)	CNORMAL (ml/cm H ₂ O) (przed T/post T)	CINDEX / CNORMAL (Wahł)
1	0,33/14,81	36/406	33/38	1.09/10,68	13.00/62,83	0.08/0,17
2	1,16/15,88	96/500	33/39	2.91/12,50	26.50/84,33	0.11/0,15
3	1,66/15,94	94/231	10/2	9.40/115,5	26.50/84,33	0.35/1,36
4	3,52/17,94	168/382	75/21	2.24/18,19	34.83/84,33	0.06/0,21
5	4,05/18,03	78/500	55/15	1.42/33,33	39.17/84,33	0.04/0,39
6	4,39/18,66	126/495	50/5	2.52/99,0	39.17/84,33	0.06/1,17
7	4,62/19,10	123/387	97/28	1.27/13,82	39.17/86,50	0.03/0,16
8	8,09/19,30	122/501	50/30	2.44/16,70	51.67/86,50	0.05/0,19
9	9,99/24,81	158/348	55/47	2.87/7,40	56.50/86,50	0.05/0,09
10	13,62/28,20	247/397	64/19	3.86/20,89	62.83/86,50	0.06/0,24

Tabela 56. Odległe wyniki leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo w stężeniu 0,1%, Humblet 2015

Nr	Wiek (przed T/post T)	Wielkość L nerki (mm)	Wielkość P nerki (mm)	Odmiedniczkowe zapalenie nerek (przed T/post T)	1994 R/2006 R (kamienie w nerce)	1993 R/ 1994 R/brak	Brak/brak	Opływ pęcherzowo-moczowodowy (przed T/post T)	LO, R0/bd	LO, R0/bd	L2, R2/ L1, R0	Wynik scyntygrafii nerek
1	0,33/14,81	100	86									L79%, R21%, R B*
2	1,16/15,88	74	80									L54%, R46%
3	1,66/15,94	98	93									L50%, R 50%

Nr	Wiek (przed T/post T)	Wielkość L nerki (mm)	Wielkość P nerki (mm)	Odmiedniczkowe zapalenie nerek (przed T/post T)	Odpyływ pęcherzowo-moczowodowy (przed T/post T)	Wynik scyntygrafii nerek
4	3,52/17,94	91	95	Brak/brak	L0, R0/bd	L58%, R 542%
5	4,05/18,03	102	103	1992 (2) R/brak	L4, R4/L0, R1	L50%, R 50%
6	4,39/18,66	118	n.o.	Brak/brak	L0/L0	L100%
7	4,62/19,10	90	n.o.	1990 (2) R/2010 R	L0, R0/bd	L66%, R34%
8	8,09/19,30	88	109	1991 (3)/ 2007 L	L5, R3/L0, R0	L21%, R 79%
9	9,99/24,81	80	84	Brak/brak	L2, R2/L0, R1	L51%, R 49%
10	13,62/28,20	92	94	Brak/brak	L1, R2/L0, R0	L45%, R 55%

16. *stwierdzono obecność blizn

16.1. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej

Tabela 57. Ocena ryzyka błędów systematycznych: Safari 2010 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędów	Ryzyko błędów
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji – badanie podwójnie zaślepienie	Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników – nieznane	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Austin 2021 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 59. Ocena jakości badania według skali NICE - interwencja

Pytania	Buyse 1995
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wyperacza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)

CERTARA®

INAR

Pytania	Buyse 1995
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	7/8 pkt

Tabela 60. Ocena jakości badań według skali NICE - komparator (BTX-A)

Pytania	Banakhar 2021	Hui 2029	Kajbafzadeh 2006	Riccobona 2004	Schulte-Baukloh 2002	Tarcan 2014	Franco 2023
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0	1	0	1	0	0	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	0	0	0	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1	1	1	1	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	0	0	0	0	0	1
Suma punktów (max. 8 punktów)	7/8 pkt	7/8 pkt	6/8 pkt	6/8 pkt	5/8 pkt	5/8 pkt	8/8 pkt

Tabela 61. Ocena jakości badania według skali NICE -komparator (chirurgiczne powiększenie pęcherza)

Pytania	Chartier-Kastler 2000
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	5/8 pkt

16.2. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [3]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE [12]

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloosrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego VESDXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wyperacza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)

CERTARA

INAR

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
Suma (max.8 punktów)	

17. PIŚMIENNICTWO

17.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. 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.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10
7. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
11. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
12. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
13. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80.

17.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

14. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):1091-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.056. Epub 2008 Jul 18.
15. Shen SH, Jia X, Peng L, Zeng X, Shen H, Luo DY. Intravesical oxybutynin therapy for patients with neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022 Apr;54(4):737-747. doi: 10.1007/s11255-022-03129-0.

17.3. Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla VESOXX®

16. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self)catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. *Eur J Pediatr Surg.* 1995 Dec;5 Suppl 1:31-4.
17. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 2):1084-7; discussion 1092.
18. Humblet M, Verpoorten C, Christiaens MH, Hirche H, Jansen K, Buyse G, van Gool JD. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: with special reference to age-dependent parameters. *Neurourol Urodyn.* 2015 Apr;34(4):336-42.

17.4. Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla BTX-A

19. Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, Akbari HR, Nejat F. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology.* 2006 Nov;68(5):1091-6; discussion 1096-7.
20. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):845-8; discussion 848.
21. Safari S, Jamali S, Habibollahi P, Arshadi H, Nejat F, Kajbafzadeh AM. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology.* 2010 Jul;76(1):225-30.
22. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology.* 2002 Mar;59(3):325-7.
23. Tarcan T, Akbal C, Sekerci CA, Top T, Simsek F. Intradetrusor Injections of Onabotulinum Toxin-A in Children With Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Overactivity Refractory to Antimuscarinic Treatment. *Korean J Urol.* 2014 Apr;55(4):281-7.
24. Austin PF, Franco I, Dobremez E, Kroll P, Titanji W, Geib T, Jenkins B, Hoebeke PB. OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children. *Neurourol Urodyn.* 2021 Jan;40(1):493-501.
25. Banakhar M, Yamani A. In Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity and Hinman's Syndrome: Would Intravesical Botox Injections Decrease the Incidence of Symptomatic Urinary Tract Infections. *Res Rep Urol.* 2021 Sep 2;13:659-663.
26. Hui C. Safety and efficacy of trigonal BTX-A injections for children with neurological detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *J Pediatr Surg.* 2020 Dec;55(12):2736-2739.
27. Smith G, D'Cruz JR, Rondeau B, et al. General Anesthesia for Surgeons. [Updated 2022 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
28. Franco, I., Hoebeke, P. B., Dobremez, E., Titanji, W., Geib, T., Jenkins, B., Yushmanova, I. and Austin, P. F. Long-term Safety and Tolerability of Repeated Treatments With OnabotulinumtoxinA in Children With Neurogenic Detrusor Overactivity. *Journal of Urology.* 2023. 209(4):774-784.

17.1. Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla augmentacji pęcherza

29. Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 2000 Aug;38(8):490-4.

Publikacje wykorzystane do zaprezentowania pełnego profilu bezpieczeństwa

30. C. Radmayr (Chair), G. Bogaert,, B. Bugru et al. H.S. Dogan, .M. Nijman (Vice-chair), et al. EAU Guidelines for Paediatric Urology 2022

31. Padmanabhan P1, Scarpero HM, Milam DF, Dmochowski RR, Penson DF. Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol.* 2011 Feb;29(1):51-7.
32. Biardeau X, Chartier-Kastler E, Rouprêt M, Phé V. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2016 Aug;35(6):675-82.

17.2. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

1. Amark P, Bussman G, Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. *Eur Urol.* 1998 Aug;34(2):148-53.
2. Amark P, Eksborg S, Juneskans O, Bussman G, Palm C. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the paediatric neurogenic bladder. *Br J Urol.* 1998 Dec;82(6):859-64.
3. Amarenco G, Adba MA, Kerdraon J intérêt de l'oxybutinine en instillation intra-vésicale dans les hyperactivités vésicales rebelles. Etude de 15 patients. *Prog Urol,* 1992, 2, 660-663
4. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol.* 1989 Jun;141(6):1350-2.
5. Connor JP, Betrus G, Fleming P, Perlmutter AD, Reitelman C. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. *J Urol.* 1994 Apr;151(4):1045-7.
6. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int.* 2001 May;87(7):674-8.
7. George J, Tharion G, Richar J, Macaden AS, Thomas R, Bhattacharji S. The effectiveness of intravesical oxybutynin, propantheline, and capsaicin in the management of neuropathic bladder following spinal cord injury. *ScientificWorldJournal.* 2007 Oct 22;7:1683-90.
8. Greenfield SP & Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1991; 146: 532-4.
9. Guerra LA, Raju G, Milks J, Fang M, Pike J and Leonard M: Review of experience with intravesical oxybutynin at the Children's Hospital of Eastern Ontario. Ottawa, Ontario, Canada: Department of Clinical Epidemiology and Community Health, University of Ottawa 2007; master's thesis, chapt 2.
10. Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dorsam J. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. *Spinal Cord* 2000; 38: 250-4.
11. Hirsch T., Leis R. Busche R., Trollmann R; Retrospektive Analyse der Wirksamkeit von intravesikalem Oxybutynin 0,1% Lokalthherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neurogener Blasenfunktionsstörung durch neurogene Detrusorhyperaktivität (NDO).
12. Holland AJ, King PA, Chauvel PJ, O'Neill MK, McKnight DL, Barker AP. Intravesical therapy for the treatment of neurogenic bladder in children. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 731-3.
13. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol.* 1996 Aug; 156(2 Pt 2):753-6.
14. Kasabian NG, Vlachiotis JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, Bauer SB. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 1994 Apr;151(4):944-5.
15. Lehnert T, Weisser M, Till H, Rolle U. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol.* 2012 Apr;44(2):335-41.
16. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E, Hakonen T, Tammela TL. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol.* 2002 Feb;36(1):18-24.
17. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia.* 1991 Feb;29(2):84-90.
18. Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutynine: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. Preliminary results. *Eur Urol.* 1995;28(4):340-4.
19. Mizunaga M, Miyata M, Kaneko S, Taniguchi N, Yachiku S, Chiba K, Osanai H, Fujisawa M. [Intravesical oxybutynin hydrochloride in the treatment of urge incontinence in the elderly]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1996 Jun;87(6):923-7. Japanese.

20. Painter KA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, Gonzalez R, Perlmutter AD. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. *J Urol*. 1996 Oct;156(4):1459-62.
21. Pannek J, Sommerfeld HJ, Bötel U, Senge T. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. *Urology*. 2000 Mar;55(3):358-62.
22. Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol*. 1997 Feb;157(2):638-40.
23. Schröder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn*. 2016 Jun;35(5):582-8. doi: 10.1002/nau.22755. Epub 2015 Mar 8.
24. Szollar SM, Lee SM. Intravesical oxybutynin for spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1996 May;34(5):284-7.
25. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, Zimmern PE. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology*. 1993 Jun;41(6):527-30.
26. Vaidyanathan S, Soni BM, Brown E, Sett P, Krishnan KR, Bingley J, Markey S. Effect of intermittent urethral catheterization and oxybutynin bladder instillation on urinary continence status and quality of life in a selected group of spinal cord injury patients with neuropathic bladder dysfunction. *Spinal Cord*. 1998 Jun;36(6):409-14.
27. van den Heijlant M, De Coster K, Jansen K, Bogaert G. Can Oral Fesoterodine Be an Alternative for Intravesical Oxybutynin Instillations in Children with Neuropathic Bladder Dysfunction? *Urol Int*. 2019;103(2):202-210.

17.3. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa oksybutyniny dopęcherzowej

28. <http://www.ema.europa.eu>
29. <http://www.fda.gov>
30. <http://www.urpl.gov.pl/>
31. <http://www.vigiaccess.org>
32. [MHRA - Home](#)
33. <https://who-umc.org/>
34. ChPL VESOXX®

17.4. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla OXYins

35. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol*. 1998 Sep;160(3 Pt 1):892-6. (n. punkty końcowe – parametry PK/PD)
36. Hayashi A, Saito M, Okada S, Hanada T, Watanabe T, Satoh K, Kanzaki S. Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children. *J Pediatr Urol*. 2007 Dec;3(6):438-42. (n. interwencja – zmodyfikowana oksybutynina)
37. Honda M, Kimura Y, Tsounapi P, Hikita K, Saito M, Takenaka A. Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Modified Intravesical Oxybutynin Chloride for Neurogenic Bladder in Children. *J Clin Med Res*. 2019 Apr;11(4):256-260. (n. interwencja – zmodyfikowana oksybutynina)
38. Krause P, Fuhr U, Schnitker J, Albrecht U, Stein R, Rubenwolf P. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. *J Urol*. 2013 Nov;190(5):1791-7. (n. populacja – zdrowi ochotnicy)
39. Kretschmar M, Suleiman AA, Krause P, Albrecht U, Stein R, Rubenwolf P, Fuhr U, Taubert M. A Population Pharmacokinetic Model of (R)- and (S-) Oxybutynin and Its Active Metabolites After Oral and Intravesical Administration to Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2021 Jul;61(7):961-971. (n. populacja – zdrowi ochotnicy)
40. Di Stasi SM, Giannantoni A, Vespasiani G, Navarra P, Capelli G, Massoud R, Stephen RL. Intravesical electromotive administration of oxybutynin in patients with detrusor hyperreflexia unresponsive to standard anticholinergic regimens. *J Urol*. 2001 Feb;165(2):491-8. (n. interwencja/sposób podania)

41. Saito M, Tabuchi F, Otsubo K, Miyagawa I. Treatment of overactive bladder with Modified intravesical oxybutynin chloride. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(6):683-8. (n. interwencja – zmodyfikowana oksybutynina)
42. Malik MF, Randall JH, Campbell JG, McLaughlin MJ, Koenig JF. Dosing Variability and Clinical Outcomes of Oxybutynin: A Pediatric Cohort of Patients With Neurogenic Bladder. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2022 Summer;28(3):9-14 (n. interwencja – podanie doustne).

17.5. Publikacje wykluczone z przeglądu dla BTX-A

1. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1102-5. (n. populacja – brak informacji o NDO)
2. Chen H, Xie K, Jiang C. A single-blind randomized control trial of trigonal versus nontrigonal Botulinum toxin-A injections for patients with urinary incontinence and poor bladder compliance secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2021 Sep;44(5):757-764. (n. populacja dorośli)
3. Cheng T, Shuang WB, Jia DD, Zhang M, Tong XN, Yang WD, Jia XM, Li S. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016 Jul 27;11(7):e0159307. (n. typ badania - przegląd systematyczny)
4. Deshpande AV, Sampang R, Smith GH. Study of botulinum toxin A in neurogenic bladder due to spina bifida in children. *ANZ J Surg.* 2010 Apr;80(4):250-3. (n. populacja- brak informacji o NDO)
5. Gamé X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, Denys P, De Seze M, Haab F, Karsenty G, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Soler JM, Saussine C. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol.* 2009 Jun;5(3):156-64 (n. typ badania - przegląd systematyczny)
6. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA. Intradetrusor injection of botulinum-A toxin in patients with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(4):531-536. (n. populacja – IDO oraz NDO, razem)
7. Gomes CM, Castro Filho JE, Rejowski RF, Trigo-Rocha FE, Bruschini H, Barros Filho TE, Srougi M. Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol.* 2010 Jan-Feb;36(1):66-74. (n. populacja - dorośli)
8. Hascoet J, Manunta A, Brochard C, Arnaud A, Damphousse M, Menard H, Kerdraon J, Journal H, Bonan I, Odent S, Fremont B, Siproudhis L, Gamé X, Peyronnet B; French Referral Network of Spina Bifida. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2017 Mar;36(3):557-564. (n. typ badania - przegląd systematyczny)
9. Honda M, Yokoyama O, Takahashi R, Matsuda T, Nakayama T, Mogi T. Botulinum toxin injections for Japanese patients with urinary incontinence caused by neurogenic detrusor overactivity: Clinical evaluation of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an open-label extension. *Int J Urol.* 2021 Sep;28(9):906-912. (n. populacja dorośli)
10. Jiang YH, Jhang JF, Chen SF, Kuo HC. Videourodynamic factors predictive of successful onabotulinumtoxinA urethral sphincter injection for neurogenic or non-neurogenic detrusor underactivity. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019 Jan;11(1):66-71. (n. populacja - IDO oraz NDO, razem)
11. Kajbafzadeh AM, Ahmadi H, Montaser-Kouhsari L, Sharifi-Rad L, Nejat F, Bazargan-Hejazi S. Intravesical electromotive botulinum toxin type A administration—part II: Clinical application. *Urology.* 2011 Feb;77(2):439-45. (n. interwencja)
12. Kennelly M, Cruz F, Herschorn S, Abrams P, Onem K, Solomonov VK, Del Rosario Figueroa Coz E, Manu-Marin A, Giannantoni A, Thompson C, Vilain C, Volteau M, Denys P; Dysport CONTENT Program Group. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Incontinence Performing Regular Clean Intermittent Catheterization: Pooled Results from Two Phase 3 Randomized Studies (CONTENT1 and CONTENT2). *Eur Urol.* 2022 Apr 7;S0302-2838(22)01680-3. (n. populacja - dorośli)
13. Lee, C.-L.; Jhang, J.-F.; Jiang, Y.-H.; Kuo, H.-C. Real-World Data Regarding Satisfaction to Botulinum Toxin A Injection into the Urethral Sphincter and Further Bladder Management for Voiding Dysfunction among Patients with Spinal Cord Injury and Voiding Dysfunction. *Toxins* 2022, 14, 30. (n. typ badania – retrospektywne)
14. Li GP, Wang XY, Zhang Y. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity Caused by Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Neurourol J.* 2018 Dec;22(4):275-286. (n. typ badania – przegląd systematyczny)

15. Madec FX, Suply E, Forin V, Chamond O, Lalanne A, Irtan S, Audry G, Lallemand P. Repeated detrusor injection of botulinum toxin A for neurogenic bladder in children: A long term option? *Prog Urol.* 2022 Apr;32(5):319-325. (n. typ badania – retrospektywne)
16. Mohajerzadeh L, Tabari AK, Atqiaee K, Vosoughi A, Lotfollahzadeh S. The effects of botulinum toxin injection on urodynamic changes in pediatric population with neurospastic bladder: First trial in Iran. *J Pediatr Surg.* 2020 Nov;55(11):2517-2520. (n. populacja – brak informacji o NDO)
17. Neel KF, Soliman S, Salem M, Seida M, Al-Hazmi H, Khatab A. Botulinum-A toxin: solo treatment for neuropathic noncompliant bladder. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2593-7; discussion 2597-8. (n. populacja – brak informacji o NDO)
18. Peyronnet B, Roumiguié M, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, Marque P, Rischmann P, Gamé X. Efficacy and safety of the first and repeated intradetrusor injections of abobotulinum toxin A 750 U for treating neurological detrusor overactivity. *World J Urol.* 2016 May;34(5):755-61. (n. populacja - dorośli)
19. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdörfer H, Göcking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004 Apr;45(4):510-5. (n. typ badania - retrospektywne)
20. Sager C, Burek C, Bortagaray J, Corbetta JP, Weller S, Durán V, Lopez JC. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatr Surg Int.* 2014 Jan;30(1):79-85. (n. populacja – brak informacji o NDO)
21. Softness KA., Thaker H., Theva D. Onabotulinumtoxin A (Botox): A reasonable alternative for refractory neurogenic bladder dysfunction in children and young adults, *Neurourology and Urodynamics*, 202140(8):1981-988 (n. typ badania – retrospektywne)
22. Walpurgis K., Scheiff AB., Welz M., et al., Pilot study on the effects of intravesical oxybutynin hydrochloride instillations on the validity of doping control urine sample, *Drug Test Anal.* 2019;11:1755–1760 (nieadekwatny typ badania – in vitro).
23. Overland MR, Leva NV, DiSandro M, Copp HL. Feasibility of Awake Intravesical Botulinum Toxin Injection in Pediatric Neurogenic Bladder. *J Urol.* 2022 Sep;208(3):702-710. (n. typ badania – retrospektywne)
24. Ciofu I, Ceausu I, Chirca NM, Persu C. Solifenacin Treatment After Intradetrusor Injections With Botulinum Toxin in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity. *Am J Ther.* 2022 Sep-Oct 01;29(5):e507-e511. (n. populacja – wyłącznie dorośli)
25. Sharifaghdas, F., Narouie, B., Rostaminejad, N., Hamidi Madani, M., Manteghi, M., Rouientan, H., Ahmadzade, M. and Dadpour, M. Intravesical Botulinum toxin-A injection in pediatric overactive neurogenic bladder with Detrusor overactivity: Radiologic and clinical outcomes. *Urologia (Treviso).* 2022.3915603221135681. (n. typ badania – retrospektywne)
26. Xu, R., Yang, T. X., Fang, K. W., Wang, G. and Li, P. Efficacy, according to urodynamics, of OnabotulinumtoxinA compared with antimuscarinic drugs, for neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports.* 2022. 12(1):17905. (n. typ badania - przegląd systematyczny)
27. Cruz, F., Danchenko, N., Fahrbach, K., Freitag, A., Tarpey, J. and Whalen, J. Efficacy of abobotulinumtoxinA versus onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and indirect treatment comparison. *Journal of Medical Economics.* 2023. 26(1):200-207. (n. typ badania - przegląd systematyczny)
28. Bolanos, A., Larios, C., Ramos excludedHernandez, A., Lopez De Mesa Rodriguez, B. E., Peralta, S. R. and Norena, L. Experience with Botulinum Toxin in Children with Neurogenic Overactive Bladder: A Case Series. [Spanish]. *Urologia Colombiana.* 2022. 31(4)(E149-E154. (n. język publikacji)

17.6. Publikacje wykluczone z przeglądu dla leczenia chirurgicznego

1. Arikan N, Türkölmez K, Budak M, Gögüş O. Outcome of augmentation sigmoidocystoplasty in children with neurogenic bladder. *Urol Int.* 2000;64(2):82-5 (n. populacja)
2. Castellan M, Gosalbez R, Labbie A, Ibrahim E, Disandro M. Bladder neck sling for treatment of neurogenic incontinence in children with augmentation cystoplasty: long-term followup. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2128-31; discussion (n. populacja)
3. Cheng KC, Kan CF, Chu PS, Man CW, Wong BT, Ho LY, Au WH. Augmentation cystoplasty: Urodynamic and metabolic outcomes at 10-year follow-up. *Int J Urol.* 2015 Dec;22(12):1149-54. (n. populacja)

4. Cher ML, Allen TD. Continence in the myelodysplastic patient following enterocystoplasty. J Urol. 1993 May;149(5):1103-6. **(n. populacja)**
5. Dantas RAF, Calisto FCFS, Vilar FO, Araujo LAP, Lima SVC. Nonsecretory intestincystoplasty: postoperative outcomes of 25 years. Int Braz J Urol. 2019 Jul-Aug;45(4):681-685. **(n. populacja - brak informacji o NDO)**
6. Decter RM, Bauer SB, Mandell J, Colodny AH, Retik AB. Small bowel augmentation in children with neurogenic bladder: an initial report of urodynamic findings. J Urol. 1987 Oct;138(4 Pt 2):1014-6. **(n. populacja)**
7. Decter RM, Bauer SB, Mandell J, Colodny AH, Retik AB. Small bowel augmentation in children with neurogenic bladder: an initial report of urodynamic findings. J Urol. 1987 Oct;138(4 Pt 2):1014-6 **(n. populacja)**
8. Hayashi Y, Nishimura E, Shimizu S, Miyano G, Okawada M, Nagae I, Lane GJ, Katsumata K, Yamataka A, Tsuchida A. Sigmoidocolocystoplasty for neurogenic bladder reviewed after 20 years. J Pediatr Surg. 2017 Dec;52(12):2070-2073. **(n. populacja)**
9. Herschorn S, Hewitt RJ. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. Urology. 1998 Oct;52(4):672-8. **(n. populacja)**
10. Hoen L', Ecclestone H, Blok BFM, Karsenty G, Phé V, Bossier R, Groen J, Castro-Diaz D, Padilla Fernández B, Del Popolo G, Musco S, Pannek J, Kessler TM, Gross T, Schneider MP, Hamid R. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. Neurourol Urodyn. 2017 Sep;36(7):1685-1702. **(n. typ badania –przegląd systematyczny)**
11. Husmann DA. Long-term complications following bladder augmentations in patients with spina bifida: bladder calculi, perforation of the augmented bladder and upper tract deterioration. Transl Androl Urol. 2016 Feb;5(1):3-11. **(n. populacja)**
12. Khoury JM, Webster GD. Evaluation of augmentation cystoplasty for severe neuropathic bladder using the hostility score. Dev Med Child Neurol. 1992 May;34(5):441-7. **(n. populacja)**
13. Krishna A, Gough DC. Evaluation of augmentation cystoplasty in childhood with reference to vesico-ureteric reflux and urinary infection. Br J Urol. 1994 Oct;74(4):465-8. **(n. populacja)**
14. Lee HE, Bae J, Oh JK, Oh SJ. Is concomitant bladder neck reconstruction necessary in neurogenic incontinent patients who undergo augmentation cystoplasty? Korean J Urol. 2013 Jan;54(1):42-7. **(n. populacja)**
15. Linder A, Leach GE, Raz S. Augmentation cystoplasty in the treatment of neurogenic bladder dysfunction. J Urol. 1983 Mar;129(3):491-3. **(inne- brak wyników dla populacji włączonej)**
16. Mark SD, McRae CU, Arnold EP, Gowland SP. Clam cystoplasty for the overactive bladder: a review of 23 cases. Aust N Z J Surg. 1994 Feb;64(2):88-90. **(inne- brak wyników dla populacji włączonej)**
17. McInerney PD, DeSouza N, Thomas PJ, Mundy AR. The role of urodynamic studies in the evaluation of patients with augmentation cystoplasties. Br J Urol. 1995 Oct;76(4):475-8 **(n. populacja)**
18. Mehmood S, Alhazmi H, Al-Shayie M, Althobity A, Alshammari A, Altaweel WM, Almathami A, Vallasciani S. Long-term Outcomes of Augmentation Cystoplasty in a Pediatric Population With Refractory Bladder Dysfunction: A 12-Year Follow-up Experience at Single Center. Int Neurourol J. 2018 Dec;22(4):287-294. **(n. populacja)**
19. Odeh RI, Farhat WA, Penna FJ, Koyle MA, Lee LC, Butt H, Alyami FA. Outcomes of seromuscular bladder augmentation versus standard ileocystoplasty: A single institution experience over 14 years. J Pediatr Urol. 2017 Apr;13(2):200.e1-200.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.05.046. **(n. populacja)**
20. Padmanabhan P, Scarpero HM, Milam DF, Dmochowski RR, Penson DF. Five-year cost analysis of intradetrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. World J Urol. 2011 Feb;29(1):51-7.**(n. typ badania – analiza kosztowa)**
21. Pavlović K, Hrkać A, Kožul IS, Zalihić D, Zalihić A, Gilja I. Long-term results of augmentation ileocystoplasty in spinal cord injury patients. Cent European J Urol. 2021; 74: 178-184. **(n. typ badania – retrospektywne)**

22. Polm PD, Beyerlein S, Klijn AJ, de Jong TPVM, Dik P. The Double Dutch technique: A new way of creating an ileocystoplasty with a lengthy catheterizable ileal tube. *J Pediatr Urol.* 2018 Jun;14(3):255.e1-255.e6. **(n. populacja)**
23. Reid S, Tophill P, Osman N, Hillary C. Augmentation cystoplasty in neuropathic bladder. *J Spinal Cord Med.* 2018 Oct 9:1-6. **(n. populacja)**
24. Rehfuß A, Apfeld JC, Sebastião YV, McLeod DJ, Fuchs M, Dajusta D. Utilization of Augmentation Cystoplasty for Myelomeningocele Patients Remained Stable Over the Past Decade. *Urology.* 2020 Aug;142:195-199. **(n typ badania – retrospektywne)**
25. Robertson AS, Davies JB, Webb RJ, Neal DE. Bladder augmentation and replacement. Urodynamic and clinical review of 25 patients. *Br J Urol.* 1991 Dec;68(6):590-7. **(n. populacja)**
26. Somani BK, Kumar V, Wong S, Pickard R, Ramsay C, Nabi G, Grant A, N'Dow J; ABACUS Research Group. Bowel dysfunction after transposition of intestinal segments into the urinary tract: 8-year prospective cohort study. *J Urol.* 2007 May;177(5):1793-8. **(n. populacja)**
27. Viers BR, Elliott DS, Kramer SA. Simultaneous augmentation cystoplasty and cuff only artificial urinary sphincter in children and young adults with neurogenic urinary incontinence. *J Urol.* 2014 Apr;191(4):1104-8. **(n. populacja)**
28. Wu SY, Jiang YH, Kuo HC. Long-term Outcomes of Augmentation Enterocystoplasty in Patients With End-Stage Bladder Diseases: A Single-Institute Experience Involving 102 Patients. *Int Neurourol J.* 2017 Jun;21(2):133-138. **(n. populacja)**
29. Zhang F, Liao L. Long-term follow-up of neurogenic bladder patients after bladder augmentation with small intestinal submucosa. *World J Urol.* 2020 Sep;38(9):2279-2288. **(n. populacja – dorośli)**
30. Taskinen, S. and Mäkelä, E. Additional surgery in patients with bladder augmentation. *J Pediatr Urol.* 2023. 10.1016/j.jpurol.2023.03.037. **(n typ badania – retrospektywne)**
31. Sun, X. G., Li, Y. X., Ji, L. F., Xu, J. L., Chen, W. X. and Wang, R. Y. Outcomes of seromuscular bladder augmentation compared with standard bladder augmentation in the treatment of children with neurogenic bladder. *World Journal of Clinical Cases.* 2022. 10(23):8115-8123. **(n typ badania – retrospektywne)**
32. Matta, R., Horns, J. J., Jacobson, D. L., Schaeffer, A. J., Wallis, M. C. and Lau, G. A. National Trends and Outcomes in the Use of Intravesical Botulinum Toxin and Enterocystoplasty Among Patients With Myelomeningocele. *Urology.* 2022. 166(289-296). **(n. typ badania – retrospektywne)**

18. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego – analiza główna (zgodnie z PICOS)	14
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS) – toksyna botulinowa typu A.....	16
Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS) – leczenie chirurgiczne (augmentacja pęcherza fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja).....	16
Tabela 4. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: OXYins (Buyse 1995)	31
Tabela 5. Odsetek chorych, u których ciśnienie wypieracza na końcu fazy wypełniania zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O: OXYins (Humblet 2015)	32
Tabela 6. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu: OXYins (Buyse 1995).....	32
Tabela 7. Bezpieczeństwo: OXYins (Buyse 1995).....	33
Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu dla toksyny botulinowej typu A (BTX-A).....	35
Tabela 9. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: BTX-A (Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023).....	37
Tabela 10. Odsetek chorych, u których maksymalne ciśnienie wypieracza zmniejszyło się do poziomu poniżej 40 cm H₂O: BTX-A (Tarcan 2014)	40
Tabela 11. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu: BTX-A (Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Austin 2021, Franco 2023).....	40
Tabela 12. Suchość socjalna: BTX-A (Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Tarcan 2014, Hui 2020)	40
Tabela 13. Odpiływ pęcherzowo-moczowodowy (VUR): BTX-A (Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Hui 2020).....	42
Tabela 14. Czas trwania skutecznego leczenia (Riccabona 2004, Tarcan 2014, Austin 2021).....	42
Tabela 15. Jakość życia wg kwestionariusza I-QoL (Hui 2020).....	43
Tabela 16. Bezpieczeństwo: BTX-A (Schulte-Baukloh 2002, Riccabona 2004, Kajbafzadeh 2006, Safari 2010, Tarcan 2014, Austin 2021, Hui 2020, Banakhar 2021, Franco 2023)	43
Tabela 17. TEAE występujące w czasie trwania badania (występujące u co najmniej 2 pacjentów i 5% chorych w całej kohorcie badanej) BTX-A (Franco 2023).....	45
Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - leczenie chirurgiczne	47
Tabela 19. Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego: leczenie chirurgiczne (Chartier-Kastler 2000)	47
Tabela 20. Poprawa w zakresie nietrzymania moczu (suchość socjalna): leczenie chirurgiczne (Chartier-Kastler 2000)	48
Tabela 21. Powikłania pooperacyjne: leczenie chirurgiczne (Chartier-Kastler 2000).....	48
Tabela 22. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: OXYins vs BTX-A.....	52
Tabela 23. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej OXYins 0,1% vs BTX-A.....	54
Tabela 24. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne	58
Tabela 25. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej: OXYins 0,1% vs leczenie chirurgiczne	59
Tabela 26. Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym	61
Tabela 27. Skuteczność kliniczna w zakresie poprawy wybranych parametrów badania urodynamicznego: OXYins w populacji dzieci	65
Tabela 28. Skuteczność kliniczna oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w zakresie uzyskiwania wartości ciśnienia wypieracza uznawanych za bezpieczne w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii	68
Tabela 29. Skuteczność kliniczna oksybutyniny podawanej dopęcherzowo w w zakresie nietrzymania moczu w populacji dzieci z pęcherzem neurogennym o zróżnicowanej etiologii	68
Tabela 30. Bezpieczeństwo: OXYins w populacji dzieci	70

Tabela 31. Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną chlorowodoru oksybutyniny podawanego dopęcherzowo w populacji dorosłych z pęcherzem neurogennym	75
Tabela 32. Skuteczność kliniczna w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego OXYins: populacja dorosłych	78
Tabela 33. Ryzyko uszkodzenia nerek: OXYins populacja dorosłych	79
Tabela 34. Skuteczność kliniczna w zakresie poprawy nietrzymania moczu: OXYins populacja dorosłych	80
Tabela 35. Jakość życia: OXYins w populacji dorosłych	81
Tabela 36. Jakość życia wg. kwestionariusza iQoL: OXYins w populacji dorosłych	82
Tabela 37. Bezpieczeństwo OXYins: w populacji dorosłych	82
Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego VESOXX® [34]	85
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej: Medline, Embase oraz The Cochrane Library (przez OVID)	92
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov dla ocenianej interwencji	92
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu dla ocenianej interwencji	92
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library (przez OVID)	92
Tabela 43. Charakterystyka badania <i>Buyse 1995</i>	97
Tabela 44. Charakterystyka badania <i>Schulte-Bauklah 2002</i>	99
Tabela 45. Charakterystyka badania <i>Kajbafzadeh 2006</i>	100
Tabela 46. Charakterystyka badania <i>Tarcan 2014</i>	102
Tabela 47. Charakterystyka badania <i>Safari 2010</i>	103
Tabela 48. Charakterystyka badania <i>Riccabona 2004</i>	105
Tabela 49. Charakterystyka badania <i>Austin 2021</i>	106
Tabela 50. Charakterystyka badania <i>Hui 2020</i>	108
Tabela 51. Charakterystyka badania <i>Banakhar 2021</i>	110
Tabela 52. Charakterystyka badania <i>Safari 2010</i>	111
Tabela 53. Charakterystyka badania <i>Franco 2023</i>	113
Tabela 54. Charakterystyka badania <i>Chartier-Kastler 2000</i>	115
Tabela 55. Odległe wyniki leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo w stężeniu 0,1%, <i>Humblet 2015</i>	117
Tabela 56. Odległe wyniki leczenia oksybutyniną podawaną dopęcherzowo w stężeniu 0,1%, <i>Humblet 2015</i>	117
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego: <i>Safari 2010</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	118
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego: <i>Austin 2021</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	119
Tabela 59. Ocena jakości badania według skali NICE - interwencja	119
Tabela 60. Ocena jakości badań według skali NICE - komparator (BTX-A)	121
Tabela 61. Ocena jakości badania według skali NICE -komparator (chirurgiczne powiększenie pęcherza)	122
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [3]	122
Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE [12]	123

19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): OXYins	94
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): BTX-A*	95
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Leczenie chirurgiczne	96
