

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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
|
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	6
1 CEL ANALIZY	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Etiologia i patogenezę	9
2.4 Objawy.....	11
2.5 Diagnostyka.....	12
2.6 Leczenie	12
3 Interwencja – toksyna botulinowa typu A (BOTOX®)	17
3.1 Mechanizm działania	17
3.2 Wskazania	18
3.3 Dawkowanie	18
3.4 Przeciwwskazania	21
3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	21
3.6 Działania niepożądane.....	22
3.7 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej A (BOTOX®) w profilaktyce nietrzymania moczu	23
4 Komparatory	28
5 Efekty zdrowotne	31
6 Dotychczasowe finansowanie	32
7 Problem decyzyjny wg PICO	36
8 Aneks	38
8.1 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn 02.04.2012 r.)	38
SPIS TABEL	40
PIŚMIENNICTWO	41

WYKAZ SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies Health</i>
CIC	czystego cewnikowania przerywanego (ang. <i>clean intermittent catheterisation</i>)
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
GA	grubość igły (ang. <i>gauge</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
ICS	ang. <i>International Continence Society</i>
IDO	idiopatyczna nadreaktywność mięśnia wypieracza (ang. <i>idiopathic detrusor overactivity</i>)
I-QOL	jakość życia związana z nietrzymaniem moczu (ang. <i>Incontinence Quality of Life</i>)
j.	jednostki toksyny botulinowej typu A
MCC	maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (ang. <i>maximum cystometric capacity</i>)
NDO	nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym (ang. <i>neurogenic detrusor overactivity</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOAB	neurogenna nadreaktywność pęcherza moczowego (ang. <i>neurogenic overactive bladder</i>)
OAB	zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder</i>)
$P_{detmax}IDC$	maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu mięśnia wypieracza (ang. <i>maximum detrusor pressure during first involuntary detrusor contraction</i>) inaczej MDP (ang.

	<i>maximum detrusor pressure)</i>
PVR	objętość zalegającego moczu (ang. <i>post-void residual urine volume</i>)
UI	nietrzymania moczu (ang. <i>urinary incontinence</i>)
V _{Pmax} IDC	maksymalna objętość płynu w pęcherzu podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza (ang. <i>volume at first involuntary detrusor contraction</i>) inaczej RDV (ang. <i>reflex detrusor volume</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu z powodu nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zaburzenia czynności dolnego układu moczowego powiązane są z wieloma schorzeniami neurologicznymi. Nietrzymanie moczu z powodu nadreaktywności wypieracza wynika z utraty korowego hamowania odruchu opróżniania pęcherza moczowego. Nadreaktywność mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym jest mimowolną, nadmierną czynnością skurczową tego mięśnia, będącego skutkiem schorzeń neurologicznych takich jak uraz rdzenia kręgowego lub stwardnienie rozsiane.

2.2 Epidemiologia

Brak jest precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania w populacji ogólnej i Polskiej zaburzeń dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym, w szczególności nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (NDO – ang. *neurogenic detrusor overactivity*). Występowanie tego zaburzenia zależy od rodzaju i czasu trwania choroby neurologicznej, na tle której powstaje NDO.

Rozpowszechnienie zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB – ang. *overactive bladder*), szacowane jest na od 10% do 17% w Europie i 17% w Stanach Zjednoczonych.^{1,2,3} Retrospektywna analiza medycznych baz danych wskazuje, że w populacji amerykańskiej pacjenci z neurogenną nadreaktywnością pęcherza (NOAB – ang. *neurogenic overactive bladder*) stanowili 9,9% pacjentów z wśród pacjentów mających zespół nadreaktywnego pęcherza (OAB). W populacji pacjentów z NOAB 17,2% stanowili pacjenci z diagnozą stwardnienia rozsianego i 4,3% pacjenci z urazem rdzenia kręgowego.⁴

Szacuje się, że nadreaktywność mięśnia wypieracza u chorujących na stwardnienie rozsiane dotyczy średnio 65% pacjentów (zakres od 34% do 99%).⁵ Zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych dotyczą również większości pacjentów po urazach rdzenia kręgowego a ich częstość zależy od poziomu uszkodzenia na którym doszło do uszkodzenia. NDO może więc dotyczyć 65% pacjentów po urazie rdzenia kręgowego na poziomie odcinka szyjnego, 78% po urazie odcinka piersiowego, 49% po urazie odcinka lędźwiowego i 22% po urazie odcinka krzyżowego.⁶

2.3 Etiologia i patogeneza

Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych mogą być spowodowana różnymi chorobami i urazami mającymi wpływ na system nerwowy sterujący ich funkcjami. Prawidłowa czynność pęcherza i cewki moczowej zależy od układu nerwowego regulującego

pracę dolnych dróg moczowych. Ośrodki kontrolujące funkcję pęcherza i cewki znajdują się na wielu poziomach układu nerwowego, począwszy od kory mózgowej, poprzez rdzeń kręgowy, aż do zwojów obwodowych. Oddawanie moczu jest czynnością odruchową, wymagającą koordynacji skurczu mięśnia wypieracza z relaksacją zwieraczy. Odruch ten jest świadomie kontrolowany przez ośrodki kory mózgowej połączone z ośrodkiem mikcji położonym w pniu mózgu (pętla I). Ośrodek ten, poprzez drogi rdzeniowe kontroluje neurony rdzenia kręgowego w odcinku krzyżowym, z którego wychodzą acetylocholinergiczne przywspółczulne włókna unerwiające wypieracz pęcherza moczowego inicjujące jego skurcz (pętla II). Mięsień wypieracza jest unerwiony także przez włókna współczulne wychodzące z odcinka piersiowo-lędźwiowego rdzenia kręgowego, których stymulacja prowadzi do relaksacji mięśniówki gładkiej wypieracza. Pobudzenie receptorów cholinergiczných, które są obecne w ścianie pęcherza moczowego, w odpowiedzi na jego stopniowe napełnienie i rozciąganie, generują impulsy pobudzające neurony pętli II. Poprzecznie prążkowany zwieracz zewnętrzny cewki moczowej unerwiają włókna nerwu sromowego, wychodzące z odcinka krzyżowego rdzenia kręgowego. Świadomy rozkurcz tego zwieracza inicjuje działanie łuku odruchowego i akt mikcji, podobnie jak jego skurcz przerywa oddawanie moczu.⁷

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB – ang. *overactive bladder*) charakteryzują objawy takie jak parcia nagłe z lub bez nietrzymania moczu, częstomocz i nokturia.^{2,8} Nietrzymanie moczu spowodowane nadreaktywnością mięśnia wypieracza stanowi odrębną część zespołu OAB. Zgodnie z zaleceniami *International Continence Society* (ICS) rozpoznanie nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego wymaga z definicji potwierdzenia badaniem urodynamicznym, natomiast rozpoznanie zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB) oparte jest wyłącznie na stwierdzeniu objawów klinicznych po wykluczeniu uchwytnych przyczyn tych objawów (nowotwór pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, zaleganie moczu po mikcji).^{9,10}

Wg klasyfikacji funkcjonalnej zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych nadreaktywność mięśnia wypieracza stanowi zaburzenie magazynowania moczu. Skurczem nadreaktywnym mięśnia wypieracza określa się każdy wzrost ciśnienia śródpęcherzowego (ciśnienia wypieracza) odczuwany jako parcie na mocz. U chorych z neurogeną dysfunkcją pęcherza moczowego najczęściej występuje fazowa nadczynność mięśnia wypieracza, która polega na następujących kolejno po sobie skurczach już od niewielkich objętości wypełnienia pęcherza, których amplituda jest zazwyczaj rosnąca. Przy kolejnym skurczu mięśnia zwykle występuje nietrzymanie moczu.^{11,9}

Nietrzymanie moczu z powodu nadreaktywności wypieracza wynika z utraty korowego hamowania odruchu opróżniania pęcherza moczowego.¹² Nadreaktywność pęcherza moczowego może mieć charakter idiopatyczny, gdy przyczyna powstania nie jest znana (IDO – ang. *idiopathic detrusor overactivity*) lub mieć podłoże neurogenne w przebiegu chorób układu nerwowego (NDO – ang. *neurogenic detrusor overactivity*). Wówczas może być ona spowodowana zaburzeniami transmisji neuronalnej na poziomie rdzenia

kręgowego (uraz rdzenia) lub upośledzeniem hamowania ośrodka mikcji na poziomie kory mózgu w przebiegu chorób takich jak choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera. Możliwe jest także wystąpienie obu tych mechanizmów, co może mieć miejsce w przebiegu stwardnienia rozsianego. Aktywowane są wówczas nowe szlaki nerwowe, w skutek czego dochodzi do wzmożonej stymulacji receptorów cholinergicznym inicjujących skurcz mięśnia wypieracza.¹³ Ponadto neurogenna dysfunkcja pęcherza występuje również w przypadku takich chorób jak:¹⁴

- długotrwała cukrzyca z towarzyszącą jej neuropatią,
- wady wrodzone jak mózgowo-porażenie dziecięce, przepukliny oponoworzeniowe,
- niektóre choroby nowotworowe i uszkodzenia jatrogenne w następstwie zabiegów operacyjnych w obrębie miednicy mniejszej.

2.4 Objawy

Nadaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego objawia się mimowolnymi, spontanicznymi lub prowokowanymi skurczami wypieracza podczas jego wypełnienia, potencjalnie prowadzącymi do nietrzymania moczu. Objawy NDO są podobne jak u pacjentów z OAB i najczęściej dotyczą częstomoczu, parć naglących i nietrzymania moczu.¹⁵

U chorych z urazem rdzenia kręgowego polegającym na przerwaniu ciągłości struktur nerwowych powyżej stożka rdzeniowego dochodzi do utraty czucia w pęcherzu i świadomej kontroli oddawania moczu. Przy zachowanym odruchu mikcji dochodzi do wystąpienia odruchu skurczu mięśnia wypieracza przy niskim progu objętości wypełnienia. Niekontrolowane mikcje mogą wywołać również bodźce zewnętrzne jak zmiana pozycji ciała, kaszel itp. Nadreaktywność mięśnia wypieracza powoduje częste, niepełne i niekontrolowane oddawanie moczu, przyczyniając się do zmniejszenia objętości pęcherza.¹⁶ U chorych ze stwardnieniem rozsianym objawy dysfunkcji pęcherza mogą stanowić pierwszą manifestację choroby, jednak częściej powstaje ona w miarę postępu choroby pierwotnej.¹² U pacjentów tych objawami wskazującymi na NDO są częstomocz, parcie naglące lub naglące nietrzymanie moczu.¹⁷ Uwzględniając wyniki badania urodynamicznego objawami charakteryzującymi pęcherz nadreaktywny są:¹⁹

- zmniejszona pojemność czynnościowa i cystometryczna pęcherza moczowego,
- zwiększonym napięciem mięśnia wypieracza podczas fazy napełniania pęcherza,
- obecność niekontrolowanych skurczów wypieracza,
- zmniejszoną podatność ścian pęcherza.

Objawy nietrzymania moczu wynikające z nadreaktywności mięśnia wypieracza u większości chorych prowadzą do znaczącego pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem.⁵⁻²² Ponadto u pacjentów z NDO często obserwowane są choroby towarzyszące

takie jak infekcje dolnych dróg moczowych, zatrzymanie moczu oraz uropatia zaporowa, które mogą się przyczynić do niewydolności nerek.¹⁸

2.5 Diagnostyka

Zgodnie z zaleceniami *International Continence Society* (ICS) rozpoznanie nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego wymaga potwierdzenia badaniem urodynamicznym.^{9,10} Badanie urodynamiczne wykorzystywane jest do oceny czynnościowej dolnych dróg moczowych, obu faz mikcji, które pozwalają na ustalenie rodzaju występującej dysfunkcji. Ocenie zostaje poddana faza napełniania pęcherza, magazynowania moczu oraz stan kontynencji.¹⁹ Badanie urodynamiczne pozwala na stwierdzenie nadreaktywnych skurczy wypieracza. Wówczas objawowe rozpoznanie OAB zmienia się w rozpoznanie nadreaktywności wypieracza, czyli obiektywnie stwierdzoną i potwierdzoną badaniem patologię.¹⁰

Kompleksowe badanie urodynamiczne, oceniające czynność dolnych dróg moczowych obejmuje:²⁰

- urofluorometrię wraz z oceną objętości moczu zalegającego po mikcji,
- cystometrię – główne badanie urodynamiczne pozwalające na określenie ciśnienia panującego w pęcherzu moczowym i w jamie brzusznej oraz ciśnienie wypieracza,
- określenie ciśnienia wyciekania moczu podczas próby Valsalvy,
- profilometrię cewkową – badanie pozwalające określić ciśnienie panujące na całej długości cewki,
- badanie ciśnieniowo-przepływowe,
- elektromiograficzny zapis aktywności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej.

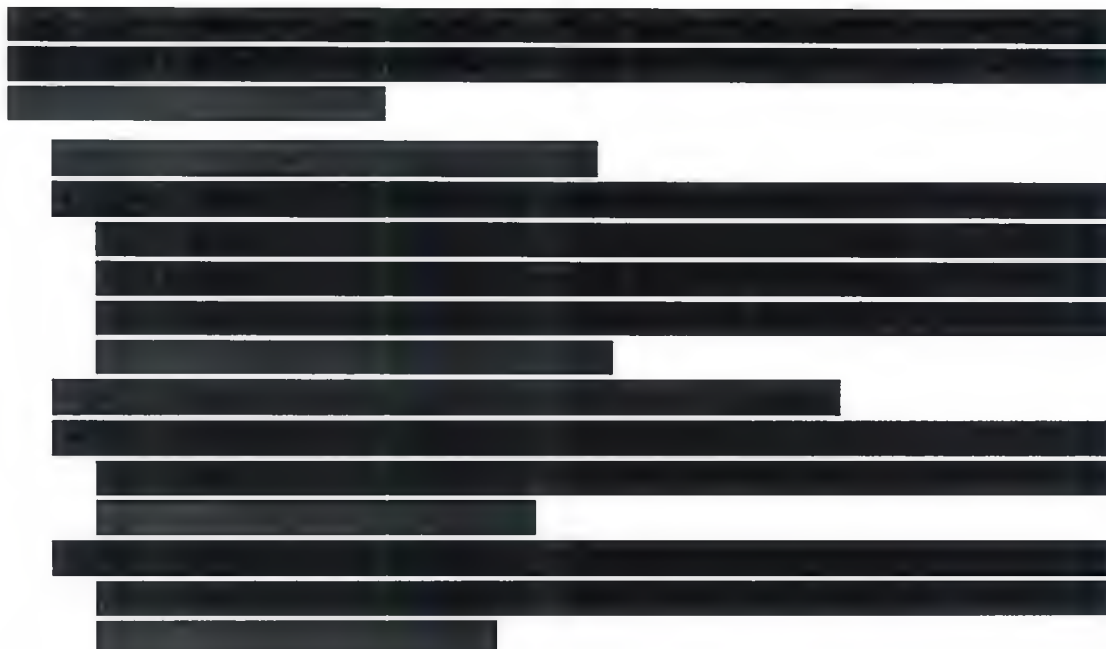
2.6 Leczenie

Celem leczenia pacjentów z zaburzeniem czynności dolnych dróg moczowych jest:²²

- ochrona górnych dróg moczowych,
- poprawa nietrzymania moczu,
- przywrócenie prawidłowych funkcji dolnych dróg moczowych,
- poprawa jakości życia pacjenta.

Ze względu na stały charakter dysfunkcji leczenie nadreaktywności wypieracza pęcherza o podłożu neurogennym powinno trwać cały czas. Z tego powodu preferowane są długodziałające preparaty, których dawkę można zwiększyć przy niedostatecznej odpowiedzi i które mają minimalny wpływ na fazę opróżniania pęcherza.¹³ Europejskie wytyczne jako główny cel leczenia pacjentów z wysokim ciśnieniem wypieracza podczas fazy napełniania wskazują zniesienie nadczynności, nawet jeżeli miałyby to skutkować

wystąpieniem moczu zalegającego po mikcji. Jakość życia pacjentów powinna być podstawowym kryterium przy wyborze leczenia.²¹



W większości wytycznych, w tym w wytycznych europejskich, jako pierwszą opcję leczniczą zaleca się rehabilitację dolnych dróg moczowych oraz terapię behawioralną.^{22,23,24} Poniżej opisano wytyczne odnoszące się wyłącznie do farmakologicznych i inwazyjnych metod terapeutycznych w leczeniu nietrzymania moczu wynikającego z nadreaktywności mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym (Tab. 1).

Tab. 1. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nadczynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.

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

3 Interwencja – toksyna botulinowa typu A (BOTOX®)

Opis toksyny botulinowej typu A oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego BOTOX®.²⁷

Nazwa międzynarodowa	<i>Toxinum botulinicum typum A</i>
Nazwa handlowa	BOTOX®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Preparaty zwiotczające mięśnie, o działaniu obwodowym M03A X01
Postać	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Dawka	200 j.
Data dopuszczenia do obrotu	09.07.1996
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	19591
Podmiot odpowiedzialny	Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road Westport, County Mayo, Irlandia

3.1 Mechanizm działania

Toksyna botulinowa typu A to egzotoksyna wytwarzana przez laseczki *Clostridium botulinum*. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu uwalniania acetylocholin z presynaptycznych zakończeń nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25 (*synaptosomal protein*), białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Po wstrzyknięciu toksyny, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie uwalniana jest do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholin, neurotransmitera zakończeń nerwowych, w obrębie połączeń nerwowo-mięśniowych, czego rezultatem jest rozkurcz i rozluźnienie mięśnia. Efekt kliniczny widoczny jest po 24-72 godz., maks. działanie występuje po ok. 2 tyg. i utrzymuje się przez 2-4 mies. Po 12 tyg. następuje ponowne tworzenie połączenia pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową i działanie toksyny ustępuje.

3.2 Wskazania

Wskazaniami do stosowania toksyny botulinowej typu A są:

- kurcz powiek (blefarospazm), połowiczy kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie,
- idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna),
- ogniskowe przykurcze (spastyczność):
 - związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowaną spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych,
 - nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze,
- leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa,
- uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe,
- profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej),
- nietrzymanie moczu u dorosłych pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

3.3 Dawkowanie

Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu BOTOX® i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej.

Tab. 2. Dawkowanie i miejsca iniekcji toksyny botulinowej typu A w poszczególnych wskazaniach.²⁷

Wskazanie	Dawkowanie
Kurcz powiek	Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25-2,5 j. (0,05-0,1 ml w każde miejsce). Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 j. na jedno oko. Zazwyczaj nie uzyskuje się większej skuteczności przez podanie toksyny częściej, niż co trzy tygodnie. Dawka maksymalna wynosi 100j./12 tyg.
Połowiczy kurcz twarzy	W przypadku połowicznego kurczu twarzy lub zaburzeń nerwu VII dawkowanie takie jak w przypadku jednostronnego kurczu powiek.

*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
– analiza problemu decyzyjnego*

Dystonia szyjna	Dawkę preparatu BOTOX® dobiera się indywidualnie w zależności od masy mięśnia, stopnia hipertrofii lub atrofii i podaje do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, mięśnia dźwigacza łopatki, mięśnia pochyłego przedniego, mięśnia płatowego głowy, mięśnia czworobocznego. Optymalna liczba miejsc wstrzyknięć zależy od wielkości mięśnia. Nie należy podawać więcej niż 50 j. w jedno miejsce, a także więcej niż 100 j. w mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 200 j. Kliniczna poprawa zauważalna jest zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych tygodni po wstrzyknięciu preparatu. Pełen efekt terapeutyczny uzyskuje się po około 6 tyg. i utrzymuje się przez około 12 tyg. Leczenie można powtórzyć po co najmniej 10 tyg.
Dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u dzieci w wieku 2 lat i starszych z mózgowym porażeniem dziecięcym	Preparat wstrzykuje się do bocznej i przyśrodkowej głowy mięśnia brzuchatego łydki lub łydek. U dzieci z porażeniem jednostronnym całkowita dawka wynosi - 4 j./kg m.c. przy podaniu do dotkniętej spastycznością kończyny. U dzieci z porażeniem obustronnym - 6 j./kg m.c., podana po podzieleniu w obydwie kończyny. Dawka maksymalna wynosi 200 j. Kolejne dawki powinny być podane po ustąpieniu poprawy klinicznej, jednak nie wcześniej niż po 2 miesiącach. Możliwa jest zmiana schematu dawkowania, tak aby uzyskać co najmniej 6-miesięczne przerwy pomiędzy zabiegami.
Spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu	Dawka i liczba miejsc podań powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zajętych mięśni, stopnia spastyczności, miejscowego osłabienia siły mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. Podczas badań klinicznych III fazy stosowano dawkę: 15-50 j. podawaną do mięśnia zginacza głębokiego palców dłoni, zginacza powierzchownego palców dłoni oraz zginacza łokciowego nadgarstka, 15-60j. podawaną do mięśnia zginacza promieniowego nadgarstka oraz 20 j. wstrzykiwaną do mięśnia przywodziciela kciuka i zginacza długiego kciuka. W żadnym badaniu klinicznym dawka całkowita nie przekraczała 360 j. podczas jednej sesji leczenia. Kolejne wstrzyknięcia preparatu następowały po 12-16 tyg., gdy napięcie mięśniowe ulegało zmniejszeniu.
Pierwotna, nadmierna potliwość pach, niereagująca na leczenie miejscowe	Zalecana objętość wstrzyknięcia śródskórnego wynosi 0,1-0,2 ml. Na każdą pachę stosuje się 50 j. preparatu podawanego podskórnym w równo rozmieszczone punkty (w odległości 1-2 cm). Kliniczną poprawę obserwuje się w ciągu pierwszego tygodnia po podaniu preparatu. Efekt terapeutyczny utrzymuje się od 4 do 7 miesięcy. Leczenie można powtórzyć gdy słabnie efekt poprzednich iniekcji, zabiegi nie powinny być stosowane częściej niż co 16 tyg.
Leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśni	Preparat BOTOX® dawce 4 j. (0,1 ml) wstrzykuje się 2 razy do każdego z mięśni marszczących brwi i 1 raz do mięśnia podłużnego nosa. Dawka całkowita wynosi 20 j. Wstrzyknięcia w przyśrodkowe części mięśni marszczących brwi powinny być wykonywane co najmniej 1 cm powyżej części kostnych brzegu nadczołowego. Poprawa w zakresie wyglądu linii gładziny czoła zwykle jest zauważalna w ciągu tygodnia po iniekcji. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez 4 miesiące.
Przewlekła migrena	Preparat BOTOX® w dawce 5 j. (0,1 ml) podaje się domięśniowo igłą o średnicy 30Ga, długości 1,3 cm, w 31-39 wyznaczonych miejsc. Zalecana całkowita dawka wynosi 155-190 j. Miejsca wstrzyknięć znajdują się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi.

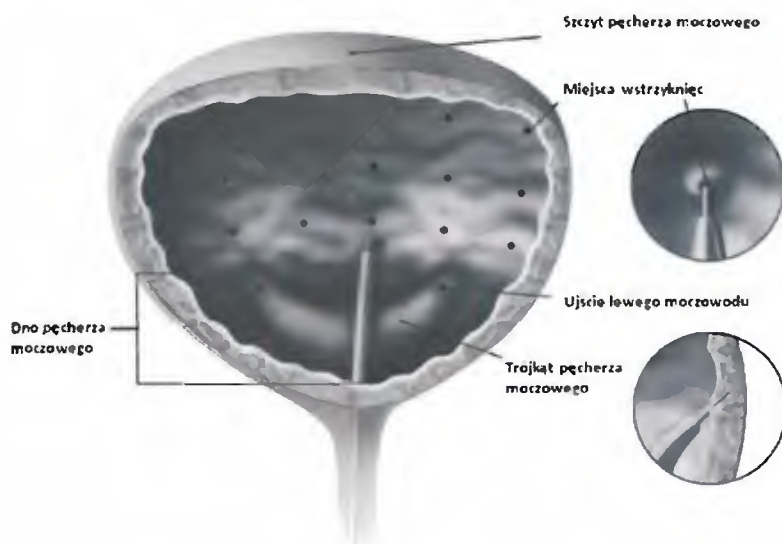
Nietrzymanie mocz u dorosłych z powodu neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza

Profilaktyczna antybiotykoterapia powinna być podawana 1-3 dni przed leczeniem, w czasie leczenia i 1-3 dni po leczeniu. Rekomenduje się przerwanie leczenia przeciwplatekowego przynajmniej 3 dni przed pierwszą iniekcją. Pacjentom w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego należy zapewnić odpowiednią opiekę w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwawienia.

Przed wstrzyknięciem leku można podać znieczulenie do pęcherza moczowego (z lub bez sedacji) lub znieczulenie ogólne. Jeżeli preferowane jest znieczulenie miejscowe, pęcherz powinien być opróżniony i przepłukany sterylnym roztworem soli fizjologicznej przed podaniem leku.

Zalecana dawka wynosi 200 jednostek toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) jako 30 iniekcji o objętości 1 ml (~6,7 jednostek) w mięsień wypieracza.

Igłę należy wprowadzić na głębokość około 2 mm w mięsień wypieracza, kolejne 30 iniekcji po 1 ml każda (łączna objętość 30 ml) powinny być oddalone od siebie o około 1 cm.



Po wykonaniu iniekcji roztwór soli wykorzystany do wizualizacji ścian pęcherza powinien zostać usunięty. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez 30 min po wykonaniu iniekcji.

Poprawa kliniczna występuje zazwyczaj w ciągu 2 tyg. U pacjentów, u których kliniczny efekt po iniekcji zmalał, należy rozważyć ponowne podanie toksyny botulinowej typu A, nie wcześniej jednak niż 3 miesiące od poprzedniego wstrzyknięcia leku do pęcherza.

Ga-oznaczenie Gauge

3.4 Przeciwwskazania

BOTOX® jest przeciwwskazany:

- u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którykolwiek ze składników produktu,
- jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.

W przypadku nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza produkt leczniczy BOTOX® jest przeciwwskazany także:

- u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych w momencie terapii,
- u pacjentów z ostrym nietrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu,
- u pacjentów, którzy nie chcą i/lub nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu BOTOX®. Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX® w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu BOTOX® i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne, np. podawanie epinefryny.

U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Szczególnie zagrożeni wystąpieniem tego działania niepożądanego są pacjenci, u których obecne są zaburzenia neurologiczne, w tym trudności w połykaniu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty i tylko wówczas, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Pacjenci z zaburzeniami połykania oraz zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem bardzo dużej ostrożności.

Zbyt częste podawanie preparatu lub za wysokie dawki mogą być przyczyną powstania przeciwciał neutralizujących toksynę, co prowadzi do oporności na leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BOTOX®, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia jest stan zapalny a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy za-

chować ostrożność stosując BOTOX® u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnieniem zanikowym bocznym lub neuropatią ruchową).

U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego (np. *myasthenia gravis* czy zespołem Lamberta-Eatona) produkt BOTOX® powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, ponieważ może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie środki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni. U pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu.

BOTOX® zawiera ludzką albuminę. Podczas stosowania produktów pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego istnieje możliwość przeniesienia czynników zakaźnych. W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, prowadzony jest szczegółowy nadzór nad doбором dawców i nadzór podczas pobierania krwi. Ponadto w procesie produkcji stosowane są procedury inaktywujące wirusy.

U pacjentów niecewnikowanych, leczonych z powodu nietrzymania moczu z powodu nadreaktywności mięśnia wypieracza, objętość moczu zalegającego po mikcji powinna być oceniana w przeciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia i okresowo do 12 tygodni. U pacjentów może wystąpić autonomiczna dysrefleksja związana z procedurą, wówczas może być konieczna natychmiastowa pomoc lekarska.

3.6 Działania niepożądane

Na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z nietrzymaniem moczu w wyniku nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 32% pacjentów podczas pierwszego leczenia i spadły do 18% podczas drugiego. Zdarzenia niepożądane pojawiają się zazwyczaj w przeciągu pierwszych kilku dni od iniekcji i chociaż na ogół są przemijające to w rzadkich przypadkach mogą trwać kilka miesięcy lub dłużej.

Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej. Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, bolesność palpacyjna i (lub) zasinienie. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej, obserwowano również gorączkę i zespół objawów grypowych.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z nietrzymaniem moczu z powodu neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza infekcje dróg moczowych raportowano u 49,2% pacjentów leczonych produktem BOTOX® (53,0% pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane; 45,4% pacjentów z urazem rdzenia kręgowego). Zatrzymanie moczu stwierdzono u 17,2% pacjentów (28,8% pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane; 5,4% u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego).

U pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane zakwalifikowanych do badań nie zaobserwowano różnic w zakresie częstości nasilenia stwardnienia rozsianego w ujęciu rocznym.

U pacjentów, którzy na początku badania przed terapią nie byli cewnikowani, cewnikowanie rozpoczęto u 38,9% osób po terapii produktem leczniczym BOTOX® w porównaniu do 17,3% osób z grupy placebo.

Poniżej zestawiono działania niepożądane raportowane w trakcie leczenia toksyną botulinową typu A nietrzymania moczu z powodu nadreaktywności mięśnia wypieracza (Tab. 3).

Tab. 3. Działania niepożądane toksyny botulinowej A w trakcie leczenia nietrzymania moczu z powodu nadreaktywności mięśnia wypieracza.²⁷

Częstość występowania	Działania niepożądane
bardzo często ($\geq 1/10$)	zakażenia dróg moczowych, zatrzymanie moczu
często ($\geq 1/100, < 1/10$)	bezsenna, zaparcia, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, krwimocz*, bolesne oddawanie moczu*, powstanie uchyłków pęcherza moczowego, zmęczenie, zaburzenia chodu, autonomiczna dysrefleksja*, upadki
* działania niepożądane związane z procedurą podania toksyny botulinowej typu A	



3.7 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej A (BOTOX®) w profilaktyce nietrzymania moczu

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

Charakterystykę odnalezionych badań zestawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym.

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

*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
 – analiza problemu decyzyjnego*

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

4 Komparatory

Zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1”, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.³⁷ Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego (rozdz. 2.6) w leczeniu neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego:

- W pierwszej linii zalecane są leki z grupy antagonistów receptorów muskarynowych.
- U pacjentów, u których leczenie zachowawcze nie przyniosło oczekiwanych rezultatów w drugiej linii leczenia zalecane są inwazyjne metody jak m.in. iniekcja toksyny botulinowej typu A w mięsień wypieracza pęcherza moczowego, stosowanie dopęcherzowo kapsaicyny i resiniferatoksyny.

Zarówno kapsaicyna jak i resiniferatoksyna nie są zarejestrowane w chwili obecnej w Polsce w leczeniu nietrzymania moczu z powodu NDO lub OAB, a więc nie stanowią realnej opcji terapeutycznej.

- W kolejnych etapach zalecane są zabiegi chirurgiczne. Według prof. Piotra Radziszewskiego z Kliniki Urologii W.U.M.,³⁸ leczenie chirurgiczne pęcherza nadreaktywnego ma bardzo ograniczoną skuteczność i w warunkach polskich ma bardzo ograniczone znaczenie – w Polsce wykonuje się nie więcej niż 20 zabiegów augmentacji pęcherza moczowego rocznie; w całej historii, w Polsce, wykonano 2 zabiegi wszczepienia neurostymulatora/neuromodulatora (pacjenci dalej są uzależnieni od leków antycholinergicznym, wymagają comiesięcznych kontroli, stymulator kosztuje ok. 10-15 tys. Euro i ze względu na ograniczoną żywotność baterii wymaga wymiany co 7 lat – konieczność reoperacji pacjenta!). Zgodnie z opinią prof. Piotra Radziszewskiego oraz pozostałych uczestników spotkania ekspertów³⁸ – NIE ma aktywnej opcji terapeutycznej dla toksyny botulinowej stosowanej u pacjentów z neurogenną nadczynnością pęcherza moczowego, w sytuacji gdy leki antycholinergiczne są przeciwwskazane, bądź nieskuteczne (a jest to warunkiem kwalifikacji w planowanym Programie Lekowym). Jedyne postępowaniem opcjonalnym jest minimalizowanie skutków nietrzymania moczu poprzez stosowanie różnego rodzaju materiałów wchłanianych (pieluchy, pieluchomajtki).

Według rozporządzenia MZ dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna powinna być oparta o porównanie interwencji z natu-

ralnym przebiegiem choroby.³⁹ We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A z placebo, a w przypadku jednego badania z resiniferotoksyną. Do wszystkich, wstępnie odnalezionych randomizowanych badań klinicznych dotyczących toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo włączano pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym na tle stwardnienia rozsianego lub uszkodzenia rdzenia kręgowego. Włączani pacjenci uzyskiwali niedostateczne wyniki terapii lekami przeciwcholinergicznymi (patrz rozdział 3.7). U pacjentów w grupach placebo częstość epizodów nietrzymania moczu wynosiła początkowo około 30 epizodów na tydzień i 3 epizodów na dzień (odpowiednio Ryc. 1. A i Ryc. 1. B). W trakcie randomizowanych badań liczba epizodów zmalała, ale nadal pozostała na wysokim poziomie. Można więc przyjąć, że pacjenci w grupie placebo reprezentują populację chorych o naturalnym przebiegu choroby.

Wobec powyższego, z uwagi na brak refundowanej technologii opcjonalnej oraz innej technologii opcjonalnej, w przeglądzie systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa toksyna botulinowa typu A zostanie porównana z brakiem leczenia aktywnego (placebo), rozumianym jako naturalny przebieg choroby.



5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³⁷

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych dotyczących toksyny botulinowej typu A w leczeniu neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza głównym punktem końcowym była zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu (UI - ang. *urinary incontinence*) w porównaniu do wartości początkowej.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były następujące parametry urodynamiczne:

- maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (MCC – ang. *maximum cystometric capacity*), oznaczająca objętość pęcherza, przy której pacjent odczuwa silną potrzebę mikcji, niemożliwą do odłożenia w czasie,⁹
- maksymalne ciśnienie wypieracza (MDP – ang. *maximal detrusor pressure*) podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza (IDC – ang. *involuntary detrusor contraction*) ($P_{\text{detmaxIDC}}$),
- maksymalna objętość moczu przy pierwszym mimowolnym skurczu wypieracza pęcherza (V_{PmaxIDC}),
- podatność ściany pęcherza (DC – ang. *detrusor compliance*) – wraz ze wzrostem objętości zalegającego moczu w wyniku uszkodzenia wypieracza, zmniejsza się podatność ściany pęcherza. Wówczas dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzpęcherzowego co może sprzyjać uszkodzeniu górnych dróg moczowych,⁴⁰
- objętość oddawanego moczu,
- jakość życia związana z nietrzymaniem moczu (I-QOL – ang. *Incontinence Quality of Life*)

Ocena bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w leczeniu nadreaktywności mięśnia wypieracza będzie wykonana na podstawie włączonych do przeglądu badań RCT. W analizie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione takie zdarzenia jak:

- odsetek infekcji dróg moczowych,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zatrzymanie moczu,
- objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR – ang. *postvoid residual volume*) u pacjentów nie stosujących czystego cewnikowania przerywanego (CIC – ang. *clean intermittent catheterisation*),
- konieczność wykonania CIC,
- pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych RCT.

6 Dotychczasowe finansowanie

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) nie była do tej pory oceniana przez AOTM w przedmiotowym wskazaniu. Lek uzyskał pozytywną rekomendację Francuskiej i Kanaadyjskiej Agencji HTA (*Haute Autorité de Santé* i *Canadian Agency for Drugs and Technologies Health*) do stosowania w leczeniu NDO u pacjentów z MS i po urazie rdzenia kręgowego. Australijska organizacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) odrzuciła rekomendację dla produktu leczniczego BOTOX® do czasu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących kosztów podania leku, monitorowania, modelu ekonomicznego i zużycia zasobów (Tab. 5).

W roku 2009 toksyna botulinowa typu A uzyskała pozytywną rekomendację AOTM dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.⁴¹ W maju 2013 roku Rada Przejrzystości AOTM wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją stanu klinicznego pęcherz neurogenny, produktów leczniczych, które obecnie refundowane są we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym.⁴² (Tab. 6).

W chwili obecnej toksyna botulinowa typu A finansowana jest ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych (stan na 25.06.2013):⁴³

- leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (BOTOX®, Dysport®, Xeomin®)
- leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (BOTOX®, Dysport®).

W chwili obecnej (stan na 25.06.2013) oksybutynina refundowana jest u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Tolterodyna i solifenacyna refundowane są w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego potwierdzonego badaniem urodynamicznym.⁴³ Dane refundacyjne wymienionych produktów leczniczych przedstawiono w Tab. 7.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego BOTOX® (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego w leczeniu nietrzymania moczu w wyniku nadreaktywności mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym.

Tab. 5. Rekomendacje dotyczące finansowania BOTOXU® ze środków publicznych.

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

Tab. 6. Rekomendacje AOTM dotyczące finansowania toksyny botulinowej typu A w innych wskazaniach.

Dokument	Rekomendacja	Uzasadnienie
Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. ⁴¹	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych.	Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, terapia taka, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia użyteczność kończyny, co bezpośrednio wpływa na stopień sprawności chorego. Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.
Opinia Rady Przejrzystości z nr 145/2013 z dnia 27 maja 2013 r. ⁴²	Rada przejrzystości pozytywnie opiniuje objęcie refundacją leczenia pęcherza neurogennego występującego między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktami leczniczymi, które obecnie refundowane są we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym.	Leki przeciw-muskarynowe i antycholinergiczne, w tym solifenacyna i tolterodyna należą do grupy preparatów o udowodnionej naukowo skuteczności i bezpieczeństwie klinicznym. Możliwość przyjmowania ich długoterminowo wpływa pozytywnie na jakość życia chorych o poprawia aktywność zawodową. W większości krajów europejskich stosowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

Tab. 7. Dane refundacyjne produktów leczniczych stosowanych w nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym wg obwieszczenia MZ z dnia 24.06.2013.⁴³

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Wykaz produktów leczniczych dostępnych w aptece				
oksybutynina	Ditropan®	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina	choroby przewlekłe - stwardnienie rozsiane	30%
oksybutynina	Driptane®	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina	choroby przewlekłe - stwardnienie rozsiane	30%

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

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
tolterodyna	Uroflow®	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*	30%
tolterodyna	Urimper®	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*	30%
solifenacyna	Vesicare®	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*	30%
Wykaz produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego				
toksyna botulinowa typu A	BOTOX®	1055.2, toksyny botulinowe - 2	wg. załącznika B.28 [†] i B.30 [‡]	bezpłatne
toksyna botulinowa typu A	Dysport®	1055.3, toksyny botulinowe - 3	wg. załącznika B.28 [†] i B.30 [‡]	bezpłatne
toksyna botulinowa typu A	Xeomin®	1055.1, toksyny botulinowe - 1	wg. załącznika B.28 [†]	bezpłatne
<p>* produkty lecznicze refundowane w tym wskazaniu uzyskały pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTM do objęcia refundacją leczenia pęcherza neurogennego występującego między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa czy choroby Parsinsona⁴²</p> <p>[†] załącznik B.28 – leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy</p> <p>[‡] załącznik B.30 – leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym</p>				

7 Problem decyzyjny wg PICO

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

Tab. 8 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 8. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet

- wpływ na budżet płatnika publicznego,
- wpływ na wydatki pacjentów z tytułu współpłacenia za leki
- organizacja systemu ochrony zdrowia,
- aspekty etyczne i społeczne.

8 Aneks

8.1 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
• opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
• opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
• przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 7
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 7
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
• porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	nie dotyczy
• wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷
• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴⁷

*Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym
– analiza problemu decyzyjnego*

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

W analizie przeprowadzono porównanie z brakiem aktywnego leczenia (placebo), rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

Rozdział 4 i 7

SPIS TABEL

Tab. 1. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nadczynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.	14
Tab. 2. Dawkowanie i miejsca iniekcji toksyny botulinowej typu A w poszczególnych wskazaniach.	18
Tab. 3. Działania niepożądane toksyny botulinowej A w trakcie leczenia nietrzymania moczu z powodu nadreaktywności mięśnia wypieracza.	23
Tab. 4. Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym.	25
Tab. 5. Rekomendacje dotyczące finansowania BOTOXU® ze środków publicznych.	33
Tab. 6. Rekomendacje AOTM dotyczące finansowania toksyny botulinowej typu A w innych wskazaniach.	34
Tab. 7. Dane refundacyjne produktów leczniczych stosowanych w nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym wg obwieszczenia MZ z dnia 24.06.2013.	34
Tab. 8. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	36

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001 Jun;87(9):760-6.
- ² Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology.* 2003;62(5 Suppl 2):28-37
- ³ Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundij GW, et al. 2003. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20:327-36.
- ⁴ Manack A, Motsko SP, Jones JK et al. Epidemiology of neurogenic bladder patients in a US claims database. Poster presented American Urology Association Conference; April 2009.
- ⁵ de Sèze M, Ruffion A, Denys P et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007 Aug;13(7):915-28.
- ⁶ Jeong SJ, Cho SY, Oh SJ. Spinal cord/brain injury and the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010 Nov;37(4):537-46.
- ⁷ Lorenz J, Waliszewski P. Nietrzymanie moczu w praktyce lekarza rodzinnego. *Przew Lek* 2000, 1, 22-27
- ⁸ Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007;18:255-274.
- ⁹ Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:116-126
- ¹⁰ Wroński S, Radziszewski P, Lewczak D. Pęcherz nadreaktywny i nagłace nietrzymanie moczu - choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie. *Przegląd Urologiczny* 2010/11/5 (63)
- ¹¹ Zbrzeźniak M. Urodynamika dla opornych, część II. *Przegląd Urologiczny* 2006/7/4 (38).
- ¹² Darda-Ledzion L, Członkowska A. Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych w schorzeniach neurologicznych. "Terapia" NR 4, z. 3 (121), kwiecień 2002, str 20-26
- ¹³ Radziszewski P, Borkowski A, Kwias Z et al. Praktyczne implikacje leczenia pęcherza nadreaktywnego u mężczyzn - opinia ekspertów. *Przegląd Urologiczny* 2009/10/2 (54)
- ¹⁴ Zajda J. Pacjent z neurogenną dysfunkcją pęcherza. *Przegląd Urologiczny* 2012/13/1 (71)
- ¹⁵ Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:536-545.
- ¹⁶ Jankowski A. Pęcherz neurogenny po urazach rdzenia kręgowego. *Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej. Skrypt IV Warsztatów.* <http://www.chirurgia.poznet.pl> [dostęp: 24.08.2012]
- ¹⁷ Darda-Ledzion L, Zaborski J, Członkowska A. Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005, 3, 259-266
- ¹⁸ Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 395-401.

-
- ¹⁹ Praisner A. Pęcherz moczowy nadreaktywny – diagnostyka urodynamiczna. *Przew Lek* 2001, 4, 10, 102-103
- ²⁰ Zbrzeźniak TM. Ocena urodynamiczna zaburzeń oddawania moczu u kobiet. *Przegląd Urologiczny* 2004/5/1 (23).
- ²¹ Pannek J, et al. Guidelines On Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. Pocket Guideline. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8 <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> [dostęp: 04.06.2013]
- ²² Pannek J et al. Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. European Association of Urology 2012. <http://www.uroweb.org/guidelines/> [dostęp: 04.06.2013]
- ²³ Abrams P, Andersson KE, Birder L et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):213-40.
- ²⁴ Harrison MS et al. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. Clinical Guideline 148 Methods, evidence and recommendations August 2012. <http://www.nice.org.uk/> [dostęp: 04.06.2013]
- ²⁵ Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):100-19.
- ²⁶ Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Gamé X et al. Criteria and best clinical practice guidelines for first intradetrusor injection of botulinum toxin type A to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol.* 2009 Jun;19(6):372-82.
- ²⁷ BOTOX®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-03-07_pl-spc-botox_200u-nat-pl-2013-03_%28clean%29.pdf [dostęp: 16.04.2013]
- ²⁸ Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2012 Jun;187(6):2131-9.
- ²⁹ Cruz F, Herschorn S, Aliotta P et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):742-50.
- ³⁰ Schurch B, de Sèze M, Denys P et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):196-200.
- ³¹ Schurch B, Denys P, Kozma CM, et al. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol.* 2007 Sep;52(3):850-8.
- ³² Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):240-3.
- ³³ Herschorn S, Gajewski J, Ethans K et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol.* 2011 Jun;185(6):2229-35.
- ³⁴ <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01091727>
- ³⁵ <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01477736>
- ³⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00575016>
-

³⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³⁸ Spotkanie ekspertów dt. leczenia pęcherza neurogennego w dniu 2 grudnia 2012 (Warszawa). W spotkaniu uczestniczyli: prof. Piotr Radziszewski (Klinika Urologii, W.U.M., Warszawa), prof. Tomasz Rechberger (II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie) oraz prof. Jarosław Sławek (Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny).

³⁹ Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. Źródło: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp: 25.06.2013]

⁴⁰ Szcześniak C, Zbrzeźniak M, Borówka A. Wpływ przeszkody podpęcherzowej i wieku chorych na zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. *Urologia Polska* 2005/S8/1.

⁴¹ Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. Źródło: www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_23_07_2009_toksyna_botulinowa_Botox_Dysport.pdf [dostęp: 17.06.2013]

⁴² Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2013 z dnia 27 maja 2013 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją stanu klinicznego: pęcherz neurogenny występujący między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktów leczniczych, które obecnie refundowane są we wskazaniu: Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym. Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/178-zlc-024-2013/699-024-2013-orp> [dostęp: 17.06.2013]

⁴³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl> [dostęp: 25.06.2013]

⁴⁴ Canadian Agency for Drugs nad Technologies in Health (CADTH, Kanada). Botox®. CDEC final recommendation. www.cadth.ca/en [dostęp: 20.05.2013]

⁴⁵ Haute Autorité de Santé (HAS, Francja). BOTOX®. Avis de la Commission de la transparence. <http://www.has-sante.fr> [dostęp: 20.05.2013]

⁴⁶ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Botulinum toxin type a purified neurotoxin complex, lyophilised powder for injection, 100 units, Botox®. Public Summary Document. July 2012. Źródło: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/botulinum-urinary> [dostęp: 20.05.2013]

⁴⁷ Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu o podłożu neurogennym. Analiza kliniczna. ██████████ Warszawa 2013.