Załącznik B.73.

**LECZENIE PACJENTÓW Z NEUROGENNĄ NADREAKTYWNOŚCIĄ WYPIERACZA (ICD-10: N31)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego pacjentom z neurogenną nadreaktywnością wypieracza (NNW) udostępnia się leczenie:   * + - 1. *toksyną botulinową typu A* (dorośli pacjenci),       2. *chlorowodorkiem oksybutyniny* (pediatryczni pacjenci w wieku od 6 lat),   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie wszystkie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (z punktu 1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnej terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji:**      + 1. neurogenna nadreaktywność mięśnia wypieracza (NNW) potwierdzona badaniem urodynamicznym (wykonanym zgodnie z pkt 5) badań przy kwalifikacji);        2. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;        3. brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        4. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        5. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;        6. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. **toksyną botulinową typu A**         1. wiek 18 lat i powyżej;         2. nietrzymanie moczu z parć naglących;         3. stan po stabilnym urazie rdzenia kręgowego lub stwardnienie rozsiane;         4. wystąpienie:            1. niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia NNW, obserwowane przez minimum miesiąc, definiowane jako: * pogorszenie się czynności nerek,   lub   * przetrwałe nietrzymanie moczu z parć naglących,   lub   * pojawienie się zastoju w górnych drogach moczowych,   lub   * zwiększenie istniejącego zastoju w górnych drogach moczowych,   lub   * pojawienie się objawowych, nawracających zakażeń górnych dróg moczowych,   lub   * + - * 1. nietolerancji leczenia antycholinergicznego (należy wypróbować minimum dwa leki antycholinergiczne, każdy przez minimum miesiąc) rozumianej jako wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych objawów: * zaburzenia rytmu serca, * zaburzenia pamięci, * zaburzenia żołądkowo-jelitowe i połykania powodujące zaburzenia odżywiania, * zaburzenia widzenia powodujące istotne upośledzenie wzroku;   + - 1. zgoda pacjenta na konieczność czystego przerywanego cewnikowania (CIC) w razie potrzeby;       2. negatywny wywiad w kierunku:          1. neuropatii obwodowych,          2. zaburzeń przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (myasthenia gravis, miasteniczny zespół Lamberta-Eatona);       3. wykluczenie stosowania aminoglikozydów, pochodnych kurary lub innych leków zaburzających przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.     1. **chlorowodorkiem oksybutyniny**        1. wiek od 6 lat do ukończenia 18 lat;        2. NNW wynikająca z uszkodzenia rdzenia kręgowego lub z rozszczepienia kręgosłupa;        3. wystąpienie:           1. braku skutecznej kontroli NNW za pomocą doustnych leków antycholinergicznych, obserwowane przez minimum miesiąc, definiowane jako wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych objawów: * kliniczne objawy nadreaktywności wypieracza lub skurcze wypieracza w fazie wypełniania o amplitudzie powyżej 10 cm H2O,   lub   * pogorszenie się czynności nerek, definiowane jako klinicznie istotny wzrost stężenia kreatyniny,   lub   * pojawienie się klinicznie istotnego zastoju w górnych drogach moczowych,   lub   * zwiększenie istniejącego zastoju w górnych drogach moczowych,   lub   * + - * 1. nietolerancji doustnego leczenia antycholinergicznego (należy wypróbować minimum dwa doustne leki antycholinergiczne, każdy przez minimum miesiąc) powodującej znaczne zaburzenia funkcji narządów lub układów zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych należących do doustnych leków antycholinergicznych;       1. kontrolowanie opróżniania pęcherza za pomocą czystego okresowego cewnikowania (CIC) prowadzonego przez pacjenta lub opiekuna;       2. negatywny wywiad w kierunku:          1. ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i toksycznego rozdęcia okrężnicy),          2. *miastenia gravis*,          3. jaskry z wąskim kątem przesączania lub jej ryzyka,          4. niedrożności dróg moczowych z możliwością wystąpienia zatrzymania moczu,          5. częstego oddawania moczu w nocy spowodowanego chorobą serca lub nerek;       3. wykluczenie stosowania tlenoterapii.   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.   1. **Określenie czasu leczenia w programie:**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku leczenia *toksyną botulinową typu A i:*   * + - 1. niepowodzenia terapii (pierwszego podania) *toksyny botulinowej typu A*, podanie tego leku można powtórzyć, jednakże nie wcześniej niż po 3 miesiącach. W sytuacji niepowodzenia po dwóch kolejnych podaniach *toksyny botulinowej typu A*, pacjent jest dyskwalifikowany z programu lekowego;       2. powodzenia terapii, podania *toksyny botulinowej typu A* można powtarzać, jednakże nie częściej niż od 6 do 9 miesięcy.  1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. brak skuteczności leczenia definiowany jako:           1. w przypadku terapii *toksyną botulinową typu A* – nieuzyskanie zmniejszenia liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień o ≥ 50% w stosunku do poziomu wyjściowego (ocena na podstawie dzienniczka mikcji prowadzonego przez 7 dni, nie wcześniej niż po upływie 6 tygodni i nie później niż po upływie 12 tygodni od każdego podania *toksyny botulinowej typu A*),           2. w przypadku terapii *chlorowodorkiem oksybutyniny* – niewystarczająca klinicznie kontrola neurogennej nadreaktywności wypieracza (po uzyskaniu maksymalnej dawki leku), z objawami klinicznymi lub skurczami wypieracza w fazie wypełniania o amplitudzie powyżej 10 cm H2O oceniane w badaniu urodynamicznym i/lub maksymalne ciśnienie wypieracza ≥ 40 cm H2O przy objętości pęcherza należnej do wieku obliczanej według wzoru (wiek+1)x 30 ml – ocena po 3 miesiącach od pierwszorazowego zastosowania oksybutyniny, następne po 6 miesiącach, kolejne co 12 miesięcy;        2. ukończenie 18 lat – w przypadku terapii *chlorowodorkiem oksybutyniny*;        3. brak zgody lub przeciwwskazania do wykonywania czystego przerywanego cewnikowania;        4. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;        5. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą, uniemożliwiających kontynuację leczenia;        6. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;        7. okres ciąży lub karmienia piersią;        8. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność (w tym nieprowadzenie dzienniczka mikcji, w przypadku gdy jest wymagane) i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania i zwiększania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.   * 1. **Dawkowanie *toksyny botulinowej typu A***   Zalecana dawka inicjująca wynosi 200 jednostek *toksyny botulinowej typu A* jako 30 iniekcji o objętości 1 ml (~6,7 jednostek) w mięsień wypieracz.  W przypadku dobrego efektu leczniczego należy w leczeniu podtrzymującym stosować podobne dawki leku.  W przypadku braku efektu po podaniu dawki inicjującej należy zwiększyć dawkę do 300 jednostek *toksyny botulinowej typu A* jako 30 iniekcji o objętości 1 ml (~10 jednostek) w mięsień wypieracz.   * 1. **Dawkowanie *chlorowodorku oksybutyniny***   Ze względu na znaczne różnice międzyosobnicze dawka wymagana do złagodzenia objawów NNW powinna być dobierana indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta.  Zalecane dobowe dawkowanie:   * + - 1. Dzieci w wieku od 6 lat do ukończenia 12 lat:          1. dobowa dawka początkowa: Dawka początkowa wynosi 0,1 mg/kg m.c. i podawana jest dopęcherzowo rano.   Dawkę można dostosować po tygodniu leczenia. Należy wybrać najmniejszą skuteczną dawkę.   * + - * 1. całkowita dawka dobowa: 2-30 mg   Nie należy podawać więcej niż 10 mg jako pojedynczej dawki. Maksymalna możliwa dawka dobowa wynosi 30 mg.   * + - 1. Młodzież w wieku od 12 lat do ukończenia 18 lat:          1. dobowa dawka początkowa: 10 mg          2. całkowita dawka dobowa: 10-40 mg.   Maksymalna możliwa dawka dobowa wynosi 40 mg.  Jeśli konieczne są dawki większe niż dawka początkowa, dawkę należy zwiększać stopniowo (z zastrzeżeniem maksymalnej możliwej dawki dobowej) do czasu, aż NNW będzie wystarczająco kontrolowana, by umożliwić dokładne monitorowanie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania. Wymagane dzienne dawki podtrzymujące można podzielić na kilka podań, zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badanie fizykalne;        2. badanie ogólne moczu;        3. badanie bakteriologiczne moczu;        4. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;        5. badanie urodynamiczne (w przypadku terapii *toksyną botulinową typu A* – głównie cystometria) celem potwierdzenia neurogennej nadreaktywności wypieracza – wykonywane nie później niż rok przed kwalifikacją do programu, chyba że w tym okresie wykonanie badania było niemożliwe z przyczyn medycznych – w takim przypadku dopuszczalne jest dołączenie wyniku badania urodynamicznego wykonanego wcześniej;        6. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do terapii *toksyną botulinową typu A:*            1. dzienniczek mikcyjny (ilość, objętość, czas mikcji, ilość i natężenie parć naglących z lub bez nietrzymania moczu, ilość przyjmowanych płynów),           2. oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi,           3. pomiar objętości moczu zalegającej po mikcji (przy pomocy cewnika, aparatu USG lub aparatu typu Bladder Scan);        7. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do terapii *chlorowodorkiem oksybutyniny* – badanie USG układu moczowego wykonane nie wcześniej niż 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    1. **terapia *toksyną botulinową typu A:***       * 1. badania wykonywane po pierwszych 2 tygodniach leczenia, a następnie co każde 3 miesiące (w ramach wizyt kontrolnych):            1. badanie ogólne i bakteriologiczne moczu,            2. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,            3. oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi,            4. ocena ewentualnych wskazań do wdrożenia samocewnikowania,            5. badanie w celu oceny objętości moczu zalegającego po mikcji u pacjentów niecewnikowanych.   Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.   * 1. **terapia *chlorowodorkiem oksybutyniny:***      + 1. badanie wykonane po 4-6 tygodniach leczenia – badanie ogólne moczu (w ramach pierwszej wizyty kontrolnej);        2. badania wykonywane po 1-2 miesiącach od pierwszej wizyty kontrolnej, następnie po kolejnych 1-2 miesiącach, następnie po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co każde 6-12 miesięcy leczenia (w zależności od wieku dziecka) (w ramach wizyt kontrolnych):           1. badanie ogólne i bakteriologiczne moczu,           2. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;        3. badanie wykonywane po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co każde 6-12 miesięcy leczenia – badanie USG układu moczowego.   Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia:**    1. **terapia *toksyną botulinową typu A:***       * 1. ocena wykonywana po upływie 6 tygodni i nie później niż po upływie 12 tygodni od każdego podania *toksyny botulinowej typu A* – ocena w zakresie zmniejszenia liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień (zgodnie z punktem 3.1.a) w kryteriach wyłączenia z programu).    2. **terapia *chlorowodorkiem oksybutyniny:***       * 1. badanie urodynamiczne wykonane po 3 miesiącach od pierwszorazowego zastosowania oksybutyniny, następne po 6 miesiącach, kolejne co 12 miesięcy – ocena w zakresie niewystarczającej klinicznie kontroli neurogennej nadreaktywności wypieracza (zgodnie z punktem 3.1.b) w kryteriach wyłączenia z programu).   Wskaźniki skuteczności terapii:   * + - 1. w przypadku terapii *toksyną botulinową typu A* redukcja dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu w porównaniu z wynikiem przed leczeniem, oceniana na podstawie prowadzonego dzienniczka mikcji, przy prawidłowej podaży płynów;       2. w przypadku terapii *chlorowodorkiem oksybutyniny:*          1. redukcja maksymalnego ciśnienia wypieracza na koniec fazy wypełnienia (cm H2O),          2. zwiększenie maksymalnej pojemności pęcherza moczowego.  1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ). |