

**Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®)  
w profilaktyce przewlekłej migreny  
Analiza kliniczna**

---



Warszawa 2013



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[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]

Problem zdrowotny w niniejszej analizie dotyczy migreny przewlekłej, cechującej się występowaniem bólu głowy co najmniej 15-ście dni w miesiącu.

Technologią wnioskowaną w niniejszej analizie jest toksyna botulinowa typu A (BO-TOX®) w profilaktyce migreny przewlekłej podawana zgodnie z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego, to jest domięśniowo w 31 (maksymalnie 39) ustalonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi, w dawce maksymalnej od 155 do 195 jednostek.

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>14</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>16</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	16
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	17
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	18
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	19
3.6 Metody syntezy danych.....	20
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>22</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	22
4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	22
4.1.2 Przeglądy systematyczne.....	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	26
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	28
4.2.2 Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego .....	31
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	34
4.2.4 Opis populacji.....	36
4.2.5 Opis punktów końcowych .....	40
4.2.6 Skuteczność.....	42
4.2.7 Podsumowanie skuteczności.....	52
4.2.8 Bezpieczeństwo .....	55
4.2.9 Podsumowanie bezpieczeństwa .....	62
<b>5 OGRANICZENIA ANALIZY</b> .....	<b>64</b>
<b>6 Dyskusja</b> .....	<b>65</b>
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody .....	65

---

6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	65
6.2.1	Skuteczność.....	65
6.2.2	Jakość życia.....	66
6.2.3	Wyniki z 56 tygodni programu klinicznego PREEMPT .....	67
6.2.4	Bezpieczeństwo .....	67
6.2.5	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA .....	68
6.3	Wyniki innych analiz .....	72
6.3.1	Wytyczne praktyki klinicznej.....	72
6.3.2	Przeglądy systematyczne.....	72
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>75</b>
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności toksyny botulinowej typu A w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 24.04.2013 .....	75
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności toksyny botulinowej typu A w bazie EMBASE, na dzień 24.04.2013 .....	76
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności toksyny botulinowej typu A w bazie Cochrane, na dzień 24.04.2013 .....	77
8.4	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 78	
8.5	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	81
8.6	Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu .....	82
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	83
8.8	Badania kliniczne w toku dotyczące toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com) .....	84
8.9	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies, EFNS</i> ) .....	87
8.10	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <sup>10</sup> .....	88
8.11	Narzędzie oceny wpływu bólu głowy na życie chorego, HIT-6 (ang. <i>Headache Impact Test</i> ) .....	89

---

8.12	Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny, MSQ v. 2.1 (ang. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, version 2.1) .....	91
8.13	Kryteria oceny według GRADE.....	92
8.14	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	94
<b>SPIS TABEL.....</b>		<b>96</b>
<b>SPIS RYCIN.....</b>		<b>98</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>		<b>99</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
CGRP	peptyd pochodny genu kalcytoniny (ang. <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> )
EFNS	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> )
EHF	Europejska Federacja Bólu Głowy (ang. <i>European Headache Federation</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMG	elektromiografia (ang. <i>electromyography</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HIT-6	Test oceny wpływu bólu głowy na życie chorego (ang. <i>Headache Impact Test</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICHD-II	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, druga edycja (ang. <i>The International Headache Classification, 2nd Edition</i> )
ICIS	ang. <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i> )
MID	minimalna istotna różnica (ang. <i>minimally important difference</i> )



MSQ v. 2.1	Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny, wersja 2.1 (ang. <i>Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, version 2.1</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NHS	Państwowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Service</i> )
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed-to-Harm</i> )
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
SEN	Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne (hiszp. <i>Sociedad Española de Neurología</i> )
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Migrena to częste, przewlekłe i naruszające sprawność zaburzenie nerwo-wo-naczyniowe, cechujące się nawracającymi atakami silnego bólu. Jednym z podtypów migreny jest migrena przewlekła, charakteryzująca się występowaniem bólu głowy co najmniej 15-ście dni w miesiącu.

Toksyna botulinowa typu A to egzotoksyna wytwarzana przez laseczki *Clostridium botulinum*. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu uwalniania acetylocholino, w obrębie połączeń nerwowo-mięśniowych, czego rezultatem jest rozkurcz i rozluźnienie mięśnia. W profilaktyce przewlekłej migreny toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) podawana jest domięśniowo w 31 (maksymalnie 39) ustalonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi, a dawka całkowita leku wynosi od 155 do 195 jednostek.

### Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w porównaniu z placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby) w profilaktyce przewlekłej migreny.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Wyniki przeglądu badań wtórnych**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Wnioski**

[Redacted text]

## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis populacji docelowej oraz analizowanej interwencji przedstawiono w dokumencie [REDACTED]. Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2013.

## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w porównaniu z placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby) w profilaktyce przewlekłej migreny.

W raporcie ograniczono się do badań klinicznych toksyny botulinowej typu A pod postacią preparatu BOTOX®. Różne preparaty toksyny botulinowej typu A mają podobny mechanizm działania, aczkolwiek różnią się m.in. budową chemiczną, skutecznością, profilem bezpieczeństwa, a także dawkowaniem.<sup>1</sup> Z tego względu analiza danych skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A pod postacią różnych preparatów byłaby błędem.

Wybór placebo jako interwencji porównawczej został podyktowany aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi w profilaktyce przewlekłej migreny oraz projektem Programu Lekowego. Zgodnie z wytycznymi oraz kryteriami włączenia do Programu Lekowego toksynę botulinową typu A można zastosować po co najmniej 3 kolejnych terapiach profilaktycznych lekami doustnymi o różnym mechanizmie działania. Wytyczne nie rekomendują innej niż toksyna botulinowa typu A terapii czwartego rzutu. Jedynie wytyczne NICE wskazują na możliwość zastosowania stymulacji nerwu potylicznego w opornej na leczenie migrenie przewlekłej. Jednocześnie autorzy wytycznych NICE podkreślają, że brak jest wyników długoterminowych skuteczności stymulacji nerwu potylicznego a w odniesieniu do bezpieczeństwa istnieje ryzyko wystąpienia powikłań wymagających dalszej oceny.<sup>2</sup> Stąd powyższa terapia może być stosowana tylko w szczególnych przypadkach i nie powinna stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.

Tab. 1 zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci cierpiący na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej).
<b>Interwencja</b>	Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) dawkowana zgodnie z zarejestrowanym schematem w profilaktyce przewlekłej migreny Zgodnie z ChPL preparat BOTOX® w profilaktyce przewlekłej migreny podaje się domięśniowo w 31-39 wyznaczonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi; całkowita dawka wynosi 155-195 j.
<b>Komparatory</b>	placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia doraźnego)
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• częstość występowania napadów bólu głowy w przyjętym okresie czasu (liczba napadów bólu głowy w ciągu 4 tygodni),</li><li>• odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako co najmniej 50-procentowa redukcja częstości napadów bólu głowy w porównaniu z wartością początkową,</li><li>• liczba dni z napadami bólu głowy w ciągu 4 tygodni,</li><li>• liczba dni z migrenami w ciągu 4 tygodni,</li><li>• zużycie leków przeciwbólowych w okresie obserwacji.</li></ul> Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach. Bezpieczeństwo.

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano toksynę botulinową typu A z placebo w profilaktyce przewlekłej migreny.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących toksyny botulinowej typu A oraz wytycznych praktyki klinicznej profilaktyki migreny.

- MEDLINE (Ovid): 1966 –24.04.2013,
- EMBASE (Ovid): 1980 –24.04.2013,
- Cochrane Library: do 24.04.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]



[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,

- [REDAKTOWANE]
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([REDAKTOWANE]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([REDAKTOWANE]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDAKTOWANE]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją;
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z przewlekłą migreną (ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu);
<i>Rodzaj interwencji:</i>	toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) podawana zgodnie z zarejestrowanym schematem w profilaktyce przewlekłej migreny;  Zgodnie z ChPL preparat BOTOX® w profilaktyce przewlekłej migreny podaje się domięśniowo w 31-39 wyznaczonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i

szy; całkowita dawka wynosi 155-195 j.

*Porównanie:* placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby);

*Parametry skuteczności:*

- częstość występowania napadów bólu głowy w przyjętym okresie czasu (liczba napadów bólu głowy w ciągu 4 tygodni),
- odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako co najmniej 50 procentowa redukcja częstości napadów bólu głowy w porównaniu z wartością początkową,
- liczba dni z napadami bólu głowy w ciągu 4 tygodni,
- liczba dni z migrenami w ciągu 4 tygodni,
- zużycie leków przeciwbólowych w okresie obserwacji oraz
- inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach;

*Parametry bezpieczeństwa:* wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach;

*Stan publikacji:* badania opublikowane w formie pełnotekstowej,

*Ograniczenia językowe:* publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

### 3.3 Kryteria wykluczenia badań

*Metodyka badania:* badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe;

*Punkty końcowe:* doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;

*Stan publikacji* badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (ryzyko nieaktualnych wniosków),  
badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

### 3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.4) przez jednego z autorów opracowania (■■■■) a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.5).<sup>3</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 2).

**Tab. 2**

**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i> ).
	IIIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i> ).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	<b>IIIA</b>	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	<b>IIIB</b>	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	<b>IIIC</b>	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	<b>IIID</b>	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	<b>IIIE</b>	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
<b>Badanie opisowe</b>	<b>IVA</b>	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	<b>IVB</b>	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	<b>IVC</b>	Inne badanie grupy pacjentów.
	<b>IVD</b>	Opis przypadku.
<b>Opinia ekspertów</b>	<b>V</b>	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.6 Metody syntezy danych

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych do opracowania włączono 8 publikacji obowiązujących zasad terapeutycznych profilaktyki migreny, w tym przewlekłej migreny oraz dwa przeglądy systematyczne uwzględniające wpływ toksyny botulinowej typu A na zapobieganie napadom bólu głowy w przewlekłej migrenie.

#### 4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **4.1.2 Przeglądy systematyczne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



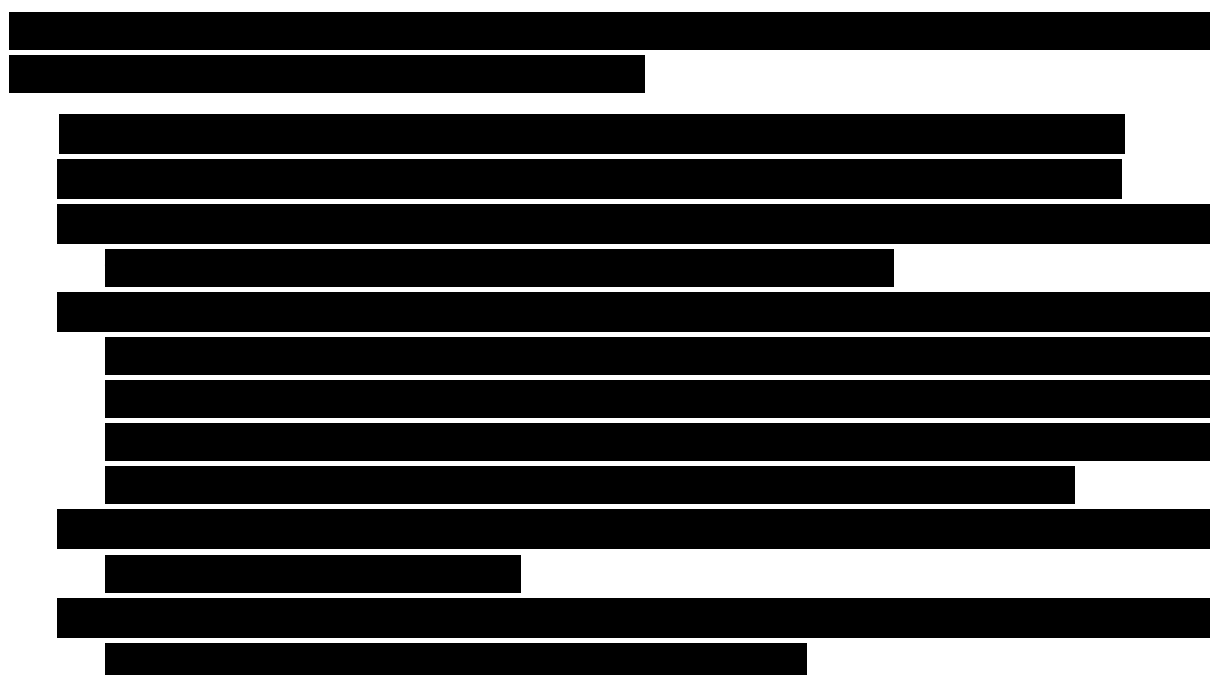




## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 18 prac przedstawiających wyniki badań klinicznych toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo w profilaktyce migreny. Pełne teksty publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1. W wyniku oceny pełnych tekstów odrzucono 12 publikacji z badań klinicznych, które zestawiono w rozdziale 4.2.1.

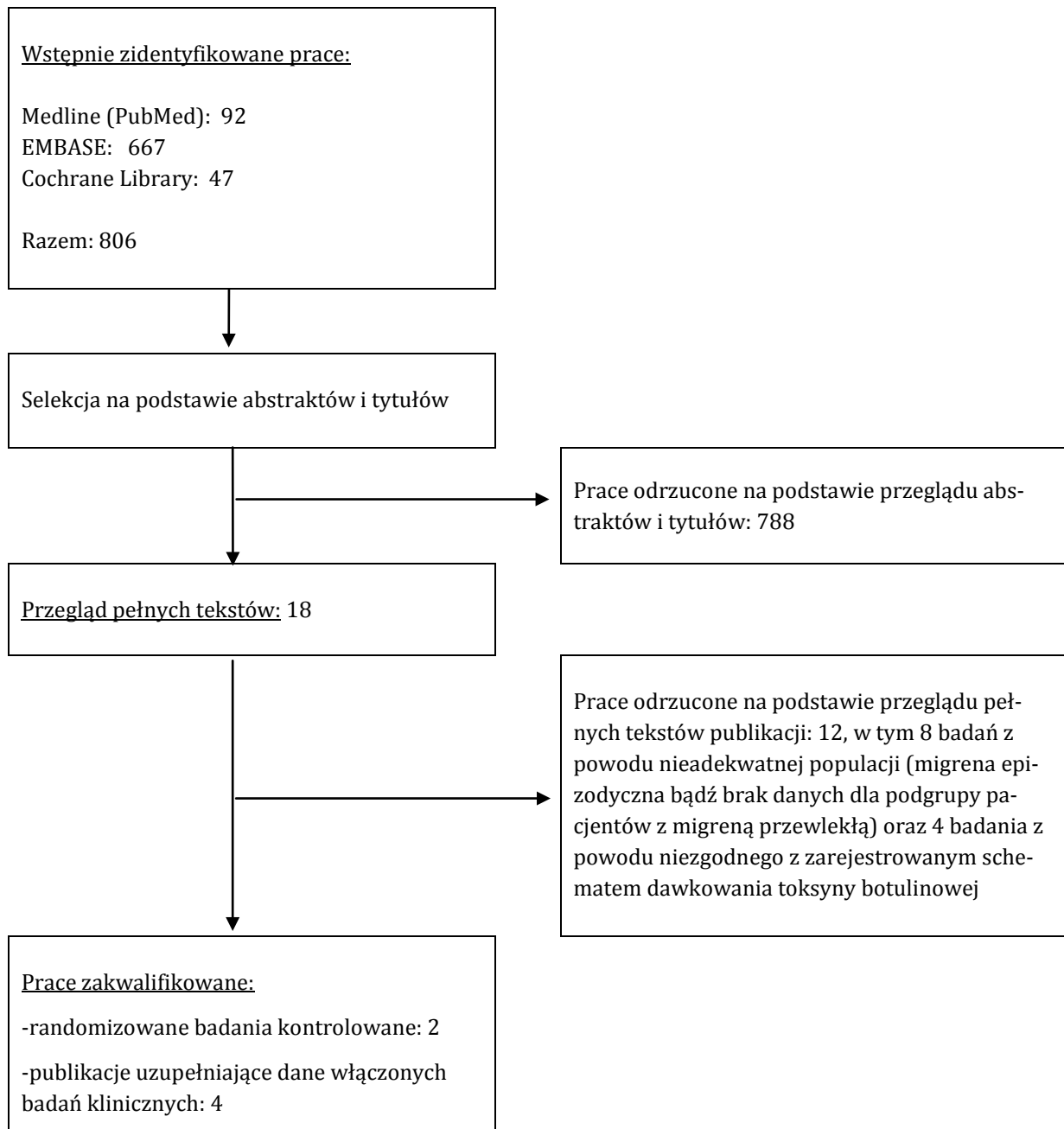


Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Badania klinicznie w toku, dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typ A w leczeniu migreny (na podstawie baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com) przedstawiono w aneksie 8.8.

**Ryc. 1**

**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny (diagram QUOROM).**



#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

[Redacted content]

**Tab. 4**  
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.

The table contains a large black header bar at the top. Below it, there are several columns of text, all of which have been redacted with black bars. The redactions vary in length and width across the columns, obscuring all underlying text. The table structure is not discernible due to the complete redaction of the content.

The table contains approximately 8 columns of data. The first column has 2 rows of redacted text. The second column has 3 rows. The third column has 1 row. The fourth column has 6 rows. The fifth column has 14 rows. The sixth column has 4 rows. The seventh column has 1 row. The eighth column has 4 rows. The ninth column has 1 row. The remaining space in the table is empty.

#### 4.2.2 Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego

W wyniku przeglądu pełnych tekstów odnalezionych badań klinicznych toksyny botulinowej typu A odrzucono 12 prac. W ośmiu badaniach populacje pacjentów nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (pacjenci z migreną epizodyczną lub brak oddzielnych wyników dla podgrupy z migreną przewlekłą, Tab. 5). Natomiast pozostałe 4 badania odrzucono ze względu na inny (niezarejestrowany) schemat dawkowania toksyny botulinowej typu A (Tab. 6). Do przeglądu włączano badania, w których toksynę botulinową (BOTOX®) podawano w miejscach i dawkach zgodnych ze schematem zarejestrowanym w profilaktyce przewlekłej migreny tzn. w 31-39 wyznaczonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi z całkowitą dawką wynoszącą 155-195 j. Schematy dawkowania toksyny botulinowej w badaniach klinicznych odrzuconych z powodu złego dawkowania leku przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 5**  
**Badania pierwotne toksyny botulinowej typu A odrzucone z powodu na nieadekwatnej populacji.**

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

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

**Tab. 6**  
**Badania pierwotne toksyny botulinowej typu A odrzucone z powodu innego niż zarejestrowany schematu dawkowania leku.**

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



**Tab. 7**

**Schemat dawkowania toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w badaniach klinicznych odrzuconych ze względu na nieadekwatną interwencję.**

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

### 4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Oba badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały po pięć punktów w skali Jadad. W badaniach wykorzystano metodę randomizacji prostej, w której kolejność przydziału do grup została wygenerowana przy użyciu języka programowania SAS. Do listy randomizacyjnej mieli dostęp wyłącznie programiści. Randomizacja była przeprowadzona w blokach 4-osobowych ze stratyfikacją pod względem częstości przyjmowania przez pacjentów leków przeciwbólowych podczas 28-dniowego okresu wstępnego (nadużywanie/nienadużywanie leków przeciwbólowych). Badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. O przynależności pacjentów do grup nie wiedzieli: pacjenci, osoby podające lek, osoby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii, ani osoby zarządzające badaniem ze strony sponsora.

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 8**

**Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

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


#### 4.2.4 Opis populacji

W badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu populację stanowiły osoby dorosłe cierpiące na nawracające bóle migrenowe. Przewlekła migrena musiała być potwierdzona w 28-dniowej fazie wstępnej badania wystąpieniem co najmniej 15 dni z bólem głowy, z których co najmniej 8 stanowiły dni z migreną lub prawdopodobną migreną trwającą nie mniej niż 4 godziny. Dodatkowo konieczne było wystąpienie 4 odrębnych epizodów bólu głowy, trwających nie mniej niż 4 godziny każdy. Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań programu klinicznego PREEMPT przedstawiono w Tab. 9.

Charakterystykę pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach Aurora 2010 i Diener 2010 przedstawiono w Tab. 10. W zakwalifikowanych badaniach większość stanowiły kobiety. Średni wiek pacjentów wynosił ok. 41 lat. Analiza łączna pacjentów programu klinicznego PREEMPT wykazała, statystycznie istotne różnice między grupami pod względem częstości epizodów bólu głowy ( $p=0,004$ ), częstości epizodów migreny ( $p=0,004$ ) oraz liczby godzin bólu w dniach z bólem głowy ( $p=0,021$ ).

**Tab. 9**

**Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.**



The table content is completely redacted with black bars, making the specific criteria and exclusion criteria for the studies unreadable.

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

Tab. 10  
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.

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







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted header row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

RP (ang. [REDACTED])  
[REDACTED]  
[REDACTED]

RP (ang. [REDACTED]) wpływ  
migreny na niemożność pełnienia ról społecznych przez osoby chore.  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]  
ograniczenie codziennej aktywności społecznej chorych i aktywności związanej z pracą.

[Redacted text block]  
na przewagę toksyny botulinowej typu A nad placebo pod względem zmniejszenia ograniczenia pełnienia ról społecznych. Różnica między grupami w domenie RR wyniosła 8,4 (95%CI: 10,76; 6,01;  $p < 0,001$ , ) na korzyść toksyny botulinowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

#### 4.2.8 Bezpieczeństwo

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted header row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Działanie niepożądane	Toksyna botulinowa typu A			Placebo			Istotność statystyczna
	n	N	%	n	N	%	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 36

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

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

[Redacted text block]

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej. Przy przeprowadzaniu i prezentacji wyników metaanalizy brano pod uwagę dodatkowe zalecenia zawarte w wytycznych QUOROM.

### 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

zmniejszenia ograniczenia codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (MD=8,4; 95%CI: 10,76; 6,01; p<0,001).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.2.4 Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 37

Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych toksyny botulinowej typu A w profilaktyki przewlekłej migreny, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>23</sup>

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

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Wytyczne praktyki klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.3.2 Przeglądy systematyczne

[Redacted text block]



[REDACTED]

## 7 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności toksyny botulinowej typu A w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 24.04.2013

1.	[REDACTED]	20257
2.	[REDACTED]	19039
3.	[REDACTED]	477
4.	[REDACTED]	1437
5.	[REDACTED]	26855
6.	[REDACTED]	791
7.	[REDACTED]	179
8.	[REDACTED]	1669
9.	[REDACTED]	26856
10.	[REDACTED]	1
11.	[REDACTED]	34
12.	[REDACTED]	390
13.	[REDACTED]	24
14.	[REDACTED]	359
15.	[REDACTED]	1215
16.	[REDACTED]	1837
17.	[REDACTED]	115
18.	[REDACTED]	92

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności toksyny botulinowej typu A w bazie EMBASE, na dzień 24.04.2013

1.	[REDACTED]	45 364
2.	[REDACTED]	40 762
3.	[REDACTED]	2 967
4.	[REDACTED]	1 642
5.	[REDACTED]	45 364
6.	[REDACTED]	40 762
7.	[REDACTED]	1 822
8.	[REDACTED]	1 299
9.	[REDACTED]	1 299
10.	[REDACTED]	2 386
11.	[REDACTED]	45 364
12.	[REDACTED]	13 072
13.	[REDACTED]	12 029
14.	[REDACTED]	12 029
15.	[REDACTED]	13 072
16.	[REDACTED]	12 029
17.	[REDACTED]	12 029
18.	[REDACTED]	468
19.	[REDACTED]	12 029
20.	[REDACTED]	13 075
21.	[REDACTED]	789
22.	[REDACTED]	746
23.	[REDACTED]	667

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności toksyny botulinowej typu A w bazie Cochrane, na dzień 24.04.2013

1.	[REDACTED]	1575
2.	[REDACTED]	1623
3.	[REDACTED]	60
4.	[REDACTED]	326
5.	[REDACTED]	2676
6.	[REDACTED]	21
7.	[REDACTED]	264
8.	[REDACTED]	1455
9.	[REDACTED]	2676
10.	[REDACTED]	571
11.	[REDACTED]	794
12.	[REDACTED]	29
13.	[REDACTED]	4
14.	[REDACTED]	54
15.	[REDACTED]	221
16.	[REDACTED]	844
17.	[REDACTED]	47
18.	[REDACTED]	0
19.	[REDACTED]	3
20.	[REDACTED]	39
21.	[REDACTED]	3
22.	[REDACTED]	2

#### 8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Podobieństwo grup włączonych do badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów, N	Wiek, lata	Płeć żeńska, %	Rasa kaukaska, %	Czas od rozpoznania przewlekłej migreny, lata	Pacjenci przyjmujący w przeszłości leki zapobiegające napadom bólu głowy, %	Pacjenci nadużywający leków przeciwbólowych podczas fazy wstępnej, %
	Wynik w skali HIT-6 podczas fazy wstępnej, średnia	Pacjenci z wynikiem $\geq 60$ w skali HIT-6 podczas fazy wstępnej, %	Liczba dni z bólem głowy podczas fazy wstępnej, średnia (SD)	Liczba dni z migreną podczas fazy wstępnej, średnia (SD)	Częstość epizodów bólu głowy podczas fazy wstępnej, średnia (SD)	Częstość epizodów migreny podczas fazy wstępnej, średnia (SD)	Liczba godzin bólu w dniach z bólem głowy podczas fazy wstępnej, średnia (SD)	Liczba dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy podczas fazy wstępnej, średnia (SD)

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy katagotyczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągly	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna



## 8.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

*Opracowano na podstawie:*

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

## 8.6 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu

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

### 8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

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

## 8.8 Badania kliniczne w toku dotyczące toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

<b>Tytuł badania:</b>	Investigation of Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A (BOTOX-Allergan Inc) in Migraine Headaches
<b>Nr ident.:</b>	NCT00660192
<b>Źródło:</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660192">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660192</a>
<b>Sponsor:</b>	Yale University
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toksyna botulinowa typu A</li><li>• Placebo</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Migrena lekooporna
<b>Początek badania:</b>	Styczeń 2008

<b>Tytuł badania:</b>	A Study Using Botulinum Toxin Type A as Headache Prophylaxis in Adolescents With Chronic Migraine
<b>Nr ident.:</b>	NCT01662492
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01662492?term=botulinum&amp;rank=48">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01662492?term=botulinum&amp;rank=48</a>
<b>Sponsor:</b>	Allergan
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toksyna botulinowa typu A</li><li>• Placebo</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Migrena
<b>Początek badania:</b>	sierpień 2012

<b>Tytuł badania:</b>	Use of a Treatment Benefit Questionnaire in Patients With Chronic Migraine Treated With OnabotulinumtoxinA (BOTOX®)
<b>Nr ident.:</b>	NCT01833130
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833130?term=botulinum&amp;rank=310">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833130?term=botulinum&amp;rank=310</a>
<b>Sponsor:</b>	Allergan
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyna botulinowa typu A</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Wskazanie:</b>	Przewlekła migrena
<b>Początek badania:</b>	Kwiecień 2013

<b>Tytuł badania:</b>	A Study to Evaluate the Tolerability of BOTOX and Topiramate or BOTOX and Placebo and Effect on Cognitive Efficiency
<b>Nr ident.:</b>	NCT01700387
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01700387?term=botulinum&amp;rank=337">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01700387?term=botulinum&amp;rank=337</a>
<b>Sponsor:</b>	Roger Cady M.D. przy współpracy z firmą Allergan
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyna botulinowa typu A</li> </ul>
<b>Wskazanie:</b>	Przewlekła migrena
<b>Początek badania:</b>	Październik 2012

<b>Tytuł badania:</b>	A Retrospective Study to Evaluate the Effectiveness and Benefit of onabotulinumtoxinA in Patients With Chronic Migraines
<b>Nr ident.:</b>	NCT01749410
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749410?term=botulinum&amp;rank=370">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749410?term=botulinum&amp;rank=370</a>
<b>Sponsor:</b>	Allerga
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyna botulinowa typu A</li> </ul>
<b>Wskazanie:</b>	Przewlekła migrena, bóle głowy
<b>Początek badania:</b>	Grudzień 2012

---

<b>Tytuł badania:</b>	A Retrospective Study to Evaluate the Effectiveness of onabotulinumtoxinA in Preventing Headaches in Patients With Chronic Migraines
<b>Nr ident.:</b>	NCT01749423
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749423?term=botulinum&amp;rank=373">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749423?term=botulinum&amp;rank=373</a>
<b>Sponsor:</b>	Allergan
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toksyna botulinowa typu A</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Przewlekła migrena, bóle głowy
<b>Początek badania:</b>	Grudzień 2012

<b>Tytuł badania:</b>	A Long-term Efficacy, Safety, and Tolerability Study of BOTOX® in Patients With Chronic Migraine
<b>Nr ident.:</b>	NCT01516892
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516892?term=botulinum&amp;rank=375">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516892?term=botulinum&amp;rank=375</a>
<b>Sponsor:</b>	Allergan
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toksyna botulinowa typu A</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Migrena
<b>Początek badania:</b>	Styczeń 2012

<b>Tytuł badania:</b>	An Observational Study of BOTOX® as Headache Prophylaxis for Chronic Migraine
<b>Nr ident.:</b>	NCT01686581
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01686581?term=botulinum&amp;rank=430">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01686581?term=botulinum&amp;rank=430</a>
<b>Sponsor:</b>	Allergan
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toksyna botulinowa typu A</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Migrena
<b>Początek badania:</b>	Wrzesień 2012

## 8.9 System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies, EFNS*)<sup>24</sup>

Siła zaleceń:

- poziom A - uznanie skuteczności/nieskuteczności lub szkodliwości wymaga potwierdzenia przez co najmniej jedno badanie klasy I o odpowiedniej wiarygodności lub co najmniej dwa spójne, wiarygodne badania klasy II,
- poziom B – uznanie iż dane postępowanie prawdopodobnie jest skuteczne/nieskuteczne lub szkodliwe wymaga potwierdzenia przez co najmniej jedno badanie klasy II o odpowiedniej wiarygodności lub silne dowody klasy III,
- poziom C – uznanie iż, dane postępowanie być może jest skuteczne/nieskuteczne lub szkodliwe, wymaga co najmniej dwóch przekonujących dowodów klasy III.

Jakość dowodów:

- klasa I – poprawnie zaprojektowane prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej populacji, z utajnionym sposobem oceny punktów końcowych lub systematyczny przegląd poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych. Wymagane:
  - a) utajniona randomizacja,
  - b) jasno określone punkty końcowe,
  - c) jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów,
  - d) poprawne raportowanie pacjentów utraconych z badania (liczba utraconych pacjentów powinna być możliwie mała, aby zminimalizować ryzyko błędu),
  - e) szczegółowa charakterystyka pacjentów oraz podobieństwo grup lub odpowiednia korekta statystyczna w przypadku różnic między grupami.
- klasa II – poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej populacji, z utajnionym sposobem oceny punktów końcowych, spełniające kryteria b-e przedstawione powyżej lub randomizowane badanie kliniczne nie spełniające jednego z kryteriów a-e.
- klasa III – inne badania kliniczne przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej grupy pacjentów, z niezależną oceną wyników terapii,
- klasa IV – wyniki niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków i opinie ekspertów.

## 8.10 System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>10</sup>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 8.11 Narzędzie oceny wpływu bólu głowy na życie chorego, HIT-6 (ang. *Headache Impact Test*)<sup>25</sup>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Całkowity wynik testu HIT-6, otrzymuje się z sumowania punktów za odpowiedzi we wszystkich kolumnach. Sumaryczny wynik waha się od 36 do 78. Wyższy wynik testu oznacza większy wpływ bólu głowy na życie chorego.

## **Interpretacja wyników:**

### **Wynik równy lub przekraczający 60**

Bóle głowy mają zasadniczy wpływ na życie chorego. Bóle głowy i inne związane z nimi negatywne symptomy praktycznie uniemożliwiają normalne funkcjonowanie. Związane z tym cierpienia są znacznie większe niż w przypadku innych osób uskarżających się na podobne dolegliwości.

### **Wynik zawarty pomiędzy 56 i 59**

Bóle głowy mają zasadniczy wpływ na życie chorego. Bóle głowy i inne negatywne symptomy mogą stać się przyczyną nieobecności w pracy lub w szkole, a także mogą wyłączyć chorego z życia rodzinnego i towarzyskiego.

### **Wynik zawarty pomiędzy 50 i 55**

Bóle głowy mają wpływ na życie chorego. Dolegliwości nie powinny stawać się przyczyną nieobecności w pracy i w szkole. Nie powinny także spowodować wyłączenia chorego z życia rodzinnego i towarzyskiego.

### **Wynik poniżej 49**

Bóle głowy nie mają zauważalnego wpływu na życie chorego.

## **8.12 Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny, MSQ v. 2.1 (ang. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, version 2.1)**

Kwestionariusz MSQ v. 2.1 (ang. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, version 2.1) to swoisty dla migreny kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 14 pozycji, przeznaczony do samodzielnego wypełnienia przez osobę cierpiącą na migrenę. Kwestionariusz mierzy wpływ migreny na jakość życia chorych związaną ze zdrowiem w trzech domenach: RR (ang. *Role Function-Restrictive*; 7 pozycji oceniających wpływ migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą), RP (ang. *Role Function-Preventive*; 4 pozycje oceniające wpływ migreny na niemożność pełnienia ról społecznych) i EF (ang. *Emotional Function*; 3 pozycje oceniające emocje wynikające z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie). Każda pozycja kwestionariusza oceniana jest w 6-punktowej skali: „wcale”, „rzadko”, „czasem”, „często”, „przez większość czasu”, „przez cały czas”, a wynikiem przypisane są punkty od 1 do 6. Wyniki dla każdej pozycji są sumowane, a następnie skalowane do zakresu 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie chorego, lepszą jakość życia.

Walidacja kwestionariusza w populacji dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę została przedstawiona w publikacji Bagley 2012.<sup>31</sup> Kwestionariusz okazał się rzetelnym i trafnym instrumentem w odniesieniu do populacji osób cierpiących na przewlekłą migrenę. Minimalna istotna różnica między grupami (MID, ang. *minimally important difference*) została oszacowana w badaniu Cole 2009<sup>32</sup> i wyniosła 3,2 dla domeny RR, 4,6 dla domeny RP i 7,5 dla domeny EF. Natomiast minimalna istotna różnica w obrębie grupy została ustalona w badaniu Dodick 2007<sup>33</sup> i wyniosła 10,9 dla domeny RR, 8,3 dla domeny RP i 12,2 dla domeny EF.

### 8.13 Kryteria oceny według GRADE

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

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

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

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

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

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

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

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

## 8.14 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.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 24.04.2013. Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 26.06.2013.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>opis problemu zdrowotnego</li> </ul>	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>34</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>opis technologii opcjonalnych</li> </ul>	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>34</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny badań pierwotnych</li> </ul>	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale 3.1, wyniki wyszukiwania badań w rozdziale 4.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu</li> </ul>	Rozdział 3.2 i 3.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych</li> </ul>	Rozdział 4.1.2
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku</li> </ul>	Rozdział 2 i 4.2.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.</li> </ul>	Rozdział 2 i 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną</li> </ul>	brak technologii opcjonalnych, z którymi można porównać wnioskowaną technologię
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4</li> </ul>	Rozdział 4.2.1 i Tab. 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych</li> </ul>	Aneks 8.1, 8.2 i 8.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu</li> </ul>	Ryc. 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)</li> </ul>	Tab. 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	Rozdział 4.2.6 i 4.2.8
<ul style="list-style-type: none"> <li>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)</li> </ul>	Rozdział 6.2.5

<p>§ 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.</p>	<p>Analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby rozumianym jako brak leczenia przyczynowego np.: podanie placebo.</p> <p>Rozdział 4.2.6 i 4.2.8</p>
---	--

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	15
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	19
Tab. 3 Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych.....	24
Tab. 4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.....	29
Tab. 5 Badania pierwotne toksyny botulinowej typu A odrzucone z powodu na nieadekwatnej populacji.....	31
Tab. 6 Badania pierwotne toksyny botulinowej typu A odrzucone z powodu innego niż zarejestrowany schematu dawkowania leku.....	32
Tab. 7 Schemat dawkowania toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w badaniach klinicznych odrzuconych ze względu na nieadekwatną interwencję.....	33
Tab. 8 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	35
Tab. 9 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.....	36
Tab. 10 Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.....	38
Tab. 11 Zestawienie punktów końcowych w badaniach klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.....	40
Tab. 12 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości epizodów bólu głowy względem wartości początkowej.....	42
Tab. 13 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości epizodów migreny względem wartości początkowej.....	43
Tab. 14 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z bólem głowy względem wartości początkowej.....	43
Tab. 15 Analiza skuteczności toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z bólem głowy.....	44
Tab. 16 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości dni z bólem głowy względem wartości początkowej.....	44
Tab. 17 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej.....	45
Tab. 18 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości dni z migreną względem wartości początkowej.....	45
Tab. 19 Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej.....	46



Tab. 20	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej.....	47
Tab. 21	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej.....	47
Tab. 22	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: odsetek pacjentów zaprzestających terapii.....	48
Tab. 23	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: odsetek pacjentów z wynikiem $\geq 60$ w teście HIT-6.....	49
Tab. 24	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: redukcja sumarycznej oceny w teście HIT-6 względem wartości początkowej.....	50
Tab. 25	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: zmiana wyniku w domenie EF, kwestionariusza MSQ v 2.1 względem wartości początkowej.....	51
Tab. 26	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: zmiana wyniku w domenie RP kwestionariusza MSQ v 2.1 względem wartości początkowej.....	51
Tab. 27	Porównanie skuteczności toksyny botulinowej typu A z placebo: zmiana wyniku w domenie RR, kwestionariusza MSQ v 2.1 względem wartości początkowej.....	52
Tab. 28	Podsumowanie skuteczności toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo w profilaktyce przewlekłej migreny.....	53
Tab. 29	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: zdarzenia niepożądane łącznie.....	55
Tab. 30	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	56
Tab. 31	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: zdarzenia niepożądane bezpośrednio związane z leczeniem.....	57
Tab. 32	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.....	59
Tab. 33	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: zgony.....	60
Tab. 34	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (Dodick 2010).....	61
Tab. 35	Porównanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (Dodick 2010) - parametry EBM.....	61
Tab. 36	Podsumowanie bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo w profilaktyce przewlekłej migreny.....	63
Tab. 37	Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	70

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny (diagram QUOROM).....	27
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów zaprzestających terapii. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	48
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów z wynikiem 60 lub wyższym w teście HIT-6. Miara wyniku: ryzyko względne.....	49
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów z wynikiem 60 lub wyższym w teście HIT-6. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	50
Ryc. 5 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	55
Ryc. 6 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	56
Ryc. 7 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyniku: ryzyko względne.....	57
Ryc. 8 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	57
Ryc. 9 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Miara wyniku: ryzyko względne.....	58
Ryc. 10 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	58
Ryc. 11 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	59
Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: różnica ryzyka. ....	60

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> Sławek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Kozirowski D, Potulska-Chromik A et al. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010;44(1):43–64.

<sup>2</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. Issued: April 2013. NICE interventional procedure guidance 452.

<sup>3</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

<sup>4</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

<sup>5</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

<sup>6</sup> Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.

<sup>7</sup> Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJA, Diener H-C, Martelletti P, Couturier EGM. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007;8:S3-S21.

[http://www.l-t-b.org/assets/32/AD32D142-DA5C-077E-FA9391F46EE1D777\\_document/Principles\\_of\\_management.pdf](http://www.l-t-b.org/assets/32/AD32D142-DA5C-077E-FA9391F46EE1D777_document/Principles_of_management.pdf) [dostęp 17.04.2013]

<sup>8</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Issued: September 2012. NICE clinical guideline 150

<sup>9</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Issued: June 2012. NICE technology appraisal guidance 260

<sup>10</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Nov. 2008.

<sup>11</sup> Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, Pascual J. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2007;207(4):190-3.

<sup>12</sup> Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache.

<http://bit.ly/Headache0113>. Updated January 2013.

<sup>13</sup> Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2012;307:1736-45.

<sup>14</sup> Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins - An evidence-based review. *Pain medicine* 2011;12:1594-1606.

<sup>15</sup> Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.

<sup>16</sup> Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-14.

<sup>17</sup> Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(9):1406-18.

<sup>18</sup> Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921-36.

<sup>19</sup> Lipton RB, Varon SF, Grosberg B et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011;77:1465-1472.

<sup>20</sup> Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358-73.

<sup>21</sup> Ważne informacje o bezpieczeństwie dotyczące produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową BOTOX®, Dysport® NeuroBloc®; Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z rozprzestrzenieniem toksyny.

[http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty\\_lecznicze/PIKomunikatyArch/2007\\_0727\\_botox.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/2007_0727_botox.pdf)

- <sup>22</sup> Update of Safety Review of OnabotulinumtoxinA (marketed as BOTOX/BOTOX Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174959.htm>
- <sup>23</sup> Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.
- <sup>24</sup> Brainina M, Barnes M, Baronc JC, Gilhusd NE, Hughese R, Selmajf K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology* 2004;11:577-81.
- <sup>25</sup> <http://www.headachetest.com/HIT6/PDFS/Polish.pdf> [dostęp 23.02.2010]
- <sup>26</sup> Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6. *Qual Life Res*. 2003;12:963–74.
- <sup>27</sup> Kawata AK, Coeytaux RR, Devellis RF, Finkel AG, Mann JD, Kahn K. Psychometric properties of the HIT-6 among patients in a headache-specialty practice. *Headache*. 2005;45:638–43.
- <sup>28</sup> Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the headache impact test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:357–67.
- <sup>29</sup> Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:374–80.
- <sup>30</sup> Bayliss MS, Batenhorst AS. The HIT-6™ A User’s Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2002.
- <sup>31</sup> Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, Kosinski M. Validating Migraine-specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in Episodic and Chronic Migraine. *Headache* 2012;52(3):409-21.
- <sup>32</sup> Cole JC, Lin P, Rupnow MF. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia*. 2009;29:1180–87.
- <sup>33</sup> Dodick DW, Silberstein S, Saper J, et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. *Headache* 2007;47:1398–408.
- <sup>34</sup> ██████████. Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2013.