



**XEOMIN® (TOKSYNA BOTULINY TYPU A)
W LECZENIU POUDAROWEJ SPASTYCZNOŚCI
KOŃCZYNY GÓRNEJ**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, maj 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	██████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
██████	██████	████████████████████ ████████████████████	
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	████████████████████ ████████████████████		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	7
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	21
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	24
2.9. SYNTEZA DANYCH	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO - NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	28
3.1. POPULACJA (ang. <i>POPULATION</i>)	28
3.2. INTERWENCJA (ang. <i>INTERVENTION</i>)	30
3.3. KOMPATORY –TECHNOLOGIE OPCJONALNE (ang. <i>COMPARISION</i>)	32
3.4. PUNKTY KOŃCOWE - WYNIKI (ang. <i>OUTCOMES</i>)	33
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	34
4.1. WSTĘP	34
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ	38
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO PLACEBO	38
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX®	59
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT®	79
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	102
6.1. OMÓWIENIE BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	102
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	103
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA XEOMIN® (TOKSYNA BOTULINY TYPU A)	105
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	105
7.2. DANE Z POCHODZĄCE Z INNYH ŹRÓDEŁ INFORMACJI	114

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA XEOMIN® (TOKSYNA BOTULINY TYPU A).....	116
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	118
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	118
8.2. PODSUMOWANIE WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	118
9. DYSKUSJA.....	119
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	129
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	131
12. BIBLIOGRAFIA	133
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW	151
14. ANEKS	156
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	156
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	163
14.3. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	165
14.4. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	189
14.5. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZ I PORÓWNAŃ POŚREDNICH.....	190
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	224
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ (OPRACOWAŃ) WTÓRNYCH.....	230
14.8. OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK	236
14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	242
14.10. OCENA NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	243
14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	245
14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	254
14.13. TABELY POMOCNICZE.....	255
14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z WYTYCZNYMI AOTMIT.....	260

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AS	ang. <i>Ashworth Scale</i> ; Skala oceny napięcia mięśniowego
BTX-A	Toksyna botuliny typu A
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBS	ang. <i>Carer Burden Scale</i> ; Skala oceny obciążenia osób opiekujących się pacjentem
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DAS	ang. <i>Disability Assessment Scale</i> ; Skala oceny stopnia niesprawności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EQ-5D	ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja pacjentów w badaniu PURE zrekrutowanych po zmodyfikowaniu protokołu badania
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MAS	ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> ; Zmodyfikowana skala oceny napięcia mięśniowego
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala do oceny wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
PTCP	ang. <i>Primary Target Clinical Pattern</i> ; Podstawowy docelowy wzorzec kliniczny
PURE	Akronim badania RCT, w którym produkt leczniczy Xeomin® porównywano z placebo
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RB	ang. <i>Relative benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SMD	ang. <i>Standardized mean difference</i> ; Standaryzowana średnia różnic
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo) stosowania toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem innych preparatów toksyny botuliny typu A (produktu leczniczego Botox® i Dysport®), w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Odszukano jednak 2 randomizowane (RCT) badania kliniczne porównujące bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® względem placebo oraz liczne badania porównujące bezpośrednio produkt leczniczy Botox®/ Dysport® względem placebo, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.
- Przeprowadzone porównanie pośrednie, w ramach którego uwzględniono 2 badania oceniające produkt leczniczy Xeomin® oraz po 6 badań oceniających produkt leczniczy Botox®/ Dysport®, wykazało porównywalną skuteczność Xeominu® względem Botoxu® i Dysportu®.
- Zmiana w ocenie napięcia mięśniowego w obrębie mięśni zginaczy nadgarstka, palców, mięśni łokcia i kciuka w grupie przyjmującej toksynę botuliny typu A względem placebo nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy stosowaniem Xeominu® (400 jednostek) względem Botoxu® (150-400 jednostek) w całym analizowanym w badaniach okresie obserwacji tj. od 4. do 16. tygodnia od iniekcji (jedynie w okresie 8-10 tygodni, w grupie mięśni kciuka raportowano istotną statystycznie przewagę toksyny botuliny typu A w postaci Botoxu® nad Xeominem®). Podobnie nie wykazano znamienych różnic pomiędzy Xeominem® względem Botoxu® w odniesieniu do redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*) w założonym celu terapeutycznym, w okresie od 4-6 tygodni do 12 tygodni obserwacji.
- Zmiana w ocenie napięcia mięśniowego w obrębie mięśni zginaczy nadgarstka, palców i mięśni łokcia w grupie przyjmującej toksynę botuliny typu A względem placebo nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy stosowaniem Xeominu® (400 jednostek) względem Dysportu® (w dawce całkowitej 500 lub 1000 jednostek) w całym analizowanym w badaniach okresie obserwacji tj. od 4. do 12. tygodnia od iniekcji (jedynie w grupie mięśni łokcia w okresie 4-6 tygodni od iniekcji dla dawki Dysportu® wynoszącej 1000 jednostek oraz w grupie mięśni nadgarstka w okresie 4 tygodni od iniekcji dla dawki Dysportu® wynoszącej 500 jednostek raportowano istotną statystycznie przewagę toksyny botuliny typu A w postaci Dysportu® nad Xeominem®). Podobnie nie wykazano znamienych różnic pomiędzy Xeominem® względem Dysportu® w odniesieniu do redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w okresie od 4 do 12 tygodni obserwacji.
- Profil bezpieczeństwa Xeominu® był porównywalny względem Botoxu® i Dysportu®, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi preparatami toksyny botuliny typu A w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń i działań niepożądanych, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych.
- Analiza efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo, przeprowadzona w oparciu o meta-analizę wyników 2 badań RCT, wykazała że odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha, raportowana była u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej, we wszystkich grupach mięśni (zginacze nadgarstka, palców, kciuka, łokcia oraz nawracacze przedramienia), w 4. tygodniu od iniekcji. Obserwowane różnice były istotne statystycznie do 12. tygodnia od iniekcji w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, palców i nawracaczy przedramienia. Istotna statystycznie różnica w grupie Xeominu® względem placebo w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w całym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji) była raportowana w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, palców, łokcia oraz nawracaczy przedramienia. Wyniki meta-analizy jak i poszczególnych badań wskazują również, że odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości początkowej,

był istotnie statystycznie wyższy w grupie przyjmującej Xeomin® względem pacjentów otrzymujących placebo w 4. tygodniu od iniekcji. Obserwowano również istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji względem placebo w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. i 8. tygodniu od iniekcji. W 4. tygodniu od iniekcji, w grupie badanej raportowano również znamienne względem placebo poprawę w poszczególnych domenach skali DAS, jak również w poprawę w ocenie obciążania osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (ang. *Carer Burden Scale*) i całkowitej ocenie terapii. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) był korzystny i porównywalny do placebo.

- W ramach badań o niższej wiarygodności zidentyfikowano pilotażowe, randomizowane badanie kliniczne opisane wyłącznie w postaci abstraktu, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy toksyną botulinową typu A (Xeomin®) i konwencjonalnymi preparatami toksyny botulinowej typu A (nie podano ich rodzaju), w redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w zmodyfikowanej skali Ashwortha. Przedłużone fazy otwarte badań RCT porównujących Xeomin® względem placebo, potwierdziły utrzymującą się skuteczność terapii Xeominem® stosowanym w postaci wielokrotnych iniekcji (kolejne podania z co najmniej 12-tygodniową przerwą) w długim okresie leczenia i obserwacji (do 69 tygodni). Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) był korzystny, większość występujących zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i występowała podczas 2 pierwszych serii podań. Wyniki nierandomizowanego badania z grupą kontrolną sugerują terapię toksyną botulinową typu A (Xeomin®) jako leczenie z wyboru w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej, z uwagi na wykazanie znaczącej przewagi łączonej terapii konwencjonalnej z iniekcjami toksyny botulinowej typu A względem standardowego leczenia (rehabilitacja i doustnie podawane leki). Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności wskazują, że długotrwałe leczenie toksyną botulinową typu A (Xeomin®) prowadziło do znamiennej redukcji napięcia mięśniowego, częstości skurczów i niesprawności pacjentów, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii.
- Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa oparta o informacje raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin®, ulotce FDA, raporcie URPLWMIpB/ EMA, informacjach umieszczonych na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz przegląd systematyczny i zidentyfikowane badania pierwotne, wskazują że zdarzenia niepożądane związane z podawaniem produktu dotyczą głównie miejscowych reakcji związanych z podaniem leku i obejmują: miejscowy ból, stan zapalny, parestezję, niedoczulicę, tkliwość, opuchliznę, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwaki, krwawienie i/lub siniak. Dodatkowo u chorych obserwowane jest osłabienie mięśni. Do innych ogólnych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: opadanie powiek, podwójne widzenie lub dysfagię. Wykazano również, że zwiększenie dawki powyżej zalecanych 400-500 jednostek Xeominu® (do 800 jednostek) nie powodowało pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii, umożliwiając jednocześnie leczenie większej liczby spastycznych mięśni (zarówno w kończynie górnej jak i dolnej).
- **Przeprowadzone porównania pośrednie wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną jak i profil bezpieczeństwa terapii toksyną botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin®), względem innych preparatów toksyny botulinowej typu A (produktów leczniczych Botox® i Dysport®), w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Wyniki badań o najwyższej wiarygodności wykazały znamienne skutecznosc Xeominu® w porównaniu do placebo, wyrażoną m. in. w redukcji napięcia mięśniowego spastycznej kończyny oraz zmniejszeniu niesprawności pacjentów. Wielokrotne podania leku zapewniają trwały efekt terapeutyczny w postaci poprawy napięcia mięśniowego i zmniejszenia niesprawności chorych, prowadzący do obniżenia obciążenia opiekunów. Profil bezpieczeństwa terapii jest korzystny, a raportowane zdarzenia niepożądane w większości mają charakter łagodny do umiarkowanego. Zastosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo niskim ryzykiem immunogenności co stanowi przewagę nad innymi preparatami toksyny botulinowej typu A, a dodatkową zaletą leku jest możliwość jego przechowywania w temperaturze pokojowej do 4 dni.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowy typu A) stosowanego w leczeniu poudarowej (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastyczności kończyny górnej (umiarkowanej do ciężkiej) u pacjentów dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym NFZ [343].

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz uzasadnienie dla doboru komparatorów zostały opisane w rozdziale 3,
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [338], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [339] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [340],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* - dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, wiarygodność nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w oparciu o skalę NOS, wiarygodność prospektywnych badań jednoramiennych oceniono na podstawie skali NICE, natomiast badań wtórnych na podstawie skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 2 badania RCT dotyczące porównania Xeominu® względem placebo [1]-[5], [6]-[11],
- 6 badań RCT dotyczących porównania Botoxu® względem placebo [12], [13], [14], [15], [16], [17], zakwalifikowanych do porównania pośredniego,
- 6 badań RCT dotyczących porównania Dysportu® względem placebo [18]-[20], [21], [22] [23], [24]-[25], [26] zakwalifikowanych do porównania pośredniego,
- 6 badań o niższej wiarygodności: [27], [28], [29]-[32], [33]-[37], [38]-[39], [40]-[41],
- 18 opracowań wtórnych, w tym: 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [51], [52]; 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]; 9 spolowanych analiz wtórnych badań pierwotnych [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68],
- referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Xeominu® stosowanego m. in. w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48]-[50].

Wyniki:**Wyniki badań RCT porównujących bezpośrednio toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo**

Zidentyfikowano dwa randomizowane badania III fazy, w których bezpośrednio porównywano stosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) do placebo, w leczeniu podurazowej spastyczności kończyny górnej: Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]. W obydwu badaniach Xeomin®/ placebo podawano do poszczególnych grup mięśni spastycznej kończyny górnej w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych, w dawkach zgodnych z ChPL Xeomin® [42] oraz proponowanym programie lekowym dla Xeominu® (poniżej 500 jednostek) [343]. Okres obserwacji w badaniach wynosił 12 [6]-[11] lub do 20 tygodni [1]-[5].

Ocena napięcia mięśniowego w skali Ashwortha

Wyniki meta-analizy powyższych badań, wykazały że zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcji o ≥ 1 punkt w skali oceny napięcia mięśniowego Ashwortha) u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów niż w ramieniu placebo:

- w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4., 8. i 12. tygodniu,
- w grupie mięśni zginaczy palców w 4., 8. i 12. tygodniu,
- w grupie mięśni zginaczy kciuka w 4. tygodniu,
- w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4. i 8. tygodniu,
- w grupie mięśni nawracaczy przedramienia w 4., 8. i 12. tygodniu.

Dodatkowo, w badaniu Elovic i wsp. 2016 raportowano również wystąpienie odpowiedzi na leczenie w grupach mięśni odpowiadających za zgięcie dłoniowe w nadgarstku, zaciśnięcie palców rąk lub zgięcie w stawie łokciowym (podstawowy docelowy wzór kliniczny - PTCP) u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów leczonych toksyną botulinową typu A niż w ramieniu placebo, w 4., 8. i 12. tygodniu od iniekcji [6].

Nie raportowano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami pod względem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie:

- w grupie mięśni zginaczy kciuka w 8. i 12. tygodniu,
- w grupie mięśni zginaczy łokcia w 12. tygodniu od iniekcji.

Ocena stopnia niesprawności w skali DAS (ang. Disability Assessment Scale)

Wyniki meta-analizy jak i poszczególnych badań wskazują, że odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja niesprawności o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości początkowej, był istotnie statystycznie wyższy ($p < 0,05$) w grupie przyjmującej Xeomin® względem pacjentów otrzymujących placebo w 4. tygodniu od iniekcji.

W referencji [1] podano, że wykazano statystycznie istotną ($p \leq 0,005$) przewagę toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem placebo w założonym celu terapeutycznym w skali DAS w okresie czasu od 2. do 12. tygodnia od iniekcji leku [1]. Obliczenia przeprowadzone na podstawie wyników badania Elovic i wsp. 2016, wykazały istotną statystycznie ($p \leq 0,005$) przewagę Xeominu® względem placebo w założonym celu terapeutycznym w skali DAS w okresie czasu od 4. do 8. tygodnia od iniekcji [10]. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 raportowano istotną statystycznie przewagę toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) nad placebo w poszczególnych domenach skali DAS: dla higieny w tygodniu 2., 4., i 8.; $p \leq 0,05$, dla ubierania w tygodniu 2.; $p = 0,003$, dla pozycji kończyny w tygodniu 2., 4., i 8.; $p \leq 0,009$, i dla bólu w tygodniu 2., 4.; $p \leq 0,042$) [1].

Ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (ang. Carer Burden Scale)

Autorzy badania referencyjnego [1] wykazali istotną statystycznie przewagę toksyny botulinowej typu A nad placebo w wykonywaniu takich zadań jak: wkładanie ręki do rękawa ($p = 0,021$) i higiena dłoni spastycznej kończyny ($p = 0,028$) w 4. tygodniu terapii.

Całkowita ocena terapii

Istotnie statystycznie większe korzyści z leczenia w ocenie lekarzy ($p < 0,001$), pacjentów ($p < 0,001$) i opiekunów ($p = 0,001$) raportowano w grupie przyjmującej toksynę botuliny typu A w porównaniu do grupy otrzymującej placebo [1]. W 4. tygodniu od iniekcji lekarze istotnie statystycznie ($p = 0,003$) lepiej oceniali całkowite zmiany (ang. *Investigator's Global Impression of Change*) w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) wynikające z zastosowania toksyny botuliny typu A w porównaniu do placebo [6].

Ocena profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A był korzystny i porównywalny z placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy toksyną botuliny typu A (Xeomin®) a placebo, w ocenie ryzyka wystąpienia:

- działań/zdarzeń niepożądanych ogółem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem jak i poszczególnych,
- poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu ogółem jak i poszczególnych,
- działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu,

w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni.

Pośrednie porównanie 2 preparatów toksyny botuliny typu A - Xeominu® względem Botoxu®

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących zastosowanie 2 preparatów toksyny botuliny typu A - Xeominu® względem Botoxu®, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi z uwzględnieniem placebo jako wspólnego komparatora. Do porównania pośredniego włączono ostatecznie 2 badania dotyczące oceny efektywności Xeominu® względem placebo (Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], wykorzystane w porównaniu zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa) oraz 6 badań dotyczących oceny efektywności Botoxu® względem placebo (Kaji i wsp. 2010 [12], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15], Childers i wsp. 2004 [16], Wolf i wsp. 2012 [17]), z których 4 badania wykorzystano w porównaniu skuteczności klinicznej, natomiast 3 badania wykorzystano w porównaniu profilu bezpieczeństwa. We wszystkich badaniach toksynę botuliny typu A/ placebo podawano do poszczególnych grup mięśni spastycznej kończyny górnej w postaci iniekcji domięśniowych, w dawkach zgodnych z ChPL Xeomin® [42], ChPL Botox® (150-400 jednostek) [341] oraz proponowanym programie lekowym [343], jedynie w badaniu Meythaler i wsp. 2009 [14] zakres całkowitej dozwolonej dawki (300-400 jednostek) minimalnie przekraczał zapisy programu lekowego (do 360 jednostek). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 12 do 24 tygodni.

Ocena napięcia mięśniowego w skali Ashwortha (AS)/ zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS)

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch preparatów toksyny botuliny typu A (Xeominu® względem Botoxu®), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego poudarowej spastyczności kończyny górnej. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Botoxu® w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, palców i mięśni łokcia, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 16. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni kciuka w okresie 4-6 i 12-16 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 8-10 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni kciuka raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botuliny typu A w postaci Botoxu® nad Xeominem®.

Ocena stopnia niesprawności w skali DAS

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch preparatów toksyny botuliny typu A (Xeominu® względem Botoxu®), w zakresie redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Botoxu® w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali

DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji).

Ocena profilu bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeominu[®] względem Botoxu[®]). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu[®] względem Botoxu[®] w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni.

Pośrednie porównanie 2 preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu[®] względem Dysportu[®]

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących zastosowanie 2 preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu[®] względem Dysportu[®], zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi z uwzględnieniem placebo jako wspólnego komparatora. Do porównania pośredniego włączono ostatecznie 2 badania dotyczące oceny efektywności Xeominu[®] względem placebo (Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], wykorzystane w porównaniu zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa) oraz 6 badań dotyczących oceny efektywności Dysportu[®] względem placebo (Gracies i wsp. 2015 [18]-[20], Hesse i wsp. 1998 [21], Bakheit i wsp. 2001 [22], Bakheit i wsp. 2000 [23], McCrory i wsp. 2009 [24]-[25], Suputtitada i wsp. 2005 [26]), z których 2 badania wykorzystano w porównaniu skuteczności klinicznej, natomiast 5 badań wykorzystano w porównaniu profilu bezpieczeństwa. We wszystkich badaniach toksynę botulinową typu A/ placebo podawano do poszczególnych grup mięśni spastycznej kończyny górnej w postaci iniekcji domięśniowych, w dawkach zgodnych z ChPL Xeominu[®] [42], ChPL Dysportu[®] (500 lub 1000 jednostek) [342] oraz proponowanym programie lekowym [343], jedynie w badaniu Gracies i wsp. 2015 [18]-[20], w grupie 1000 jednostek, średnie dawki podawane do mięśni nadgarstka i palców nieznacznie przekraczały zalecane w programie lekowym oraz w badaniu Bakheit i wsp. 2001 [22], dozwolona dawka leku podawana do mięśnia zginacza palców powierzchownego nieco przekraczała zalecaną w programie lekowym. Podobnie, w badaniach Bakheit i wsp. 2000 [23] i w grupie 500 jednostek w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26], zastosowano nieco niższe od zalecanych w programie lekowym [360], dawki toksyny botulinowej typu A, podawane do mięśni nadgarstka i palców (75 jednostek zamiast zalecanych 100). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 12 do 24 tygodni.

Ocena napięcia mięśniowego w skali Ashwortha (AS)/ zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS)

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeominu[®] względem Dysportu[®]), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego w większości poszczególnych grup mięśni w podarowej spastyczności kończyny górnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu[®] względem Dysportu[®] w dawce 1000 jednostek, w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka i palców, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni łokcia w okresie 12 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 4-6 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni łokcia raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botulinowej typu A w postaci Dysportu[®] nad Xeominem[®].

Nie wykazano również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu[®] względem Dysportu[®] w dawce 500 jednostek, w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców i łokcia, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni nadgarstka w okresie 12 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 4 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni nadgarstka raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botulinowej typu A w postaci Dysportu[®] nad Xeominem[®].

Ocena stopnia niesprawności w skali DAS

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A

(Xeominu® względem Dysportu®), w zakresie redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Dysportu® w dawce 500 i 1000 jednostek, w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), jak również w odsetku pacjentów raportujących redukcję o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 4. tygodniu od iniekcji.

Ocena profilu bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa dwóch różnych preparatów toksyny botulinowy typu A (Xeominu® względem Dysportu®). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Dysportu® w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni.

Ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich Xeominu® względem Botoxu® i Dysportu®

Szczegółowy opis ograniczeń przeprowadzonych porównań pośrednich przedstawiony został w części głównej analizy klinicznej, jednak należy zauważyć, że z uwagi na zastosowanie różnych skal oceny napięcia mięśniowego (skala Ashwortha lub zmodyfikowana skala Ashwortha) w badaniach, porównanie pośrednie w zakresie oceny napięcia mięśniowego przeprowadzono z obliczeniem standaryzowanej średniej różnic (ang. *standardized mean difference*; SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych dla tego samego punktu końcowego w różnych skalach pomiarowych [358]. Należy jednak podkreślić, że metoda ta może się sprawdzać jedynie jeżeli różnice w skalach są niezbyt duże (co było spełnione) i wyniki tych skal mają rozkład normalny (w przypadku danych katégorycznych jest to trudne do spełnienia). Wszystkie zmienne (wartości punktów końcowych) uwzględnione w analizach powinny podlegać rozkładowi normalnemu, co w przypadku analizowanych punktów końcowych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest spełnione (z uwagi na porównywanie wartości zmian w ocenianym punkcie czasowym względem wartości początkowej oraz niewielkie liczebności w niektórych badaniach), stąd bardzo ograniczona wiarygodność porównań pośrednich dotyczących zmiany oceny napięcia mięśniowego wykonanych z zastosowaniem SMD. Należy jednak zauważyć, że była to jedyna dostępna metoda porównania ze sobą różnych preparatów toksyny botulinowy typu A.

Badania o niższej wiarygodności

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym na bardzo małej liczebnej próbie ($N=9$), opisanym jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) i konwencjonalnymi preparatami toksyny botulinowy typu A (nie podano ich rodzaju), w redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w zmodyfikowanej skali Ashwortha [27]. W otwartych, przedłużonych fazach badań RCT (Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]), w których pacjenci otrzymywali wielokrotne iniekcje Xeominu®, wykazano utrzymywanie się efektów terapeutycznych toksyny botulinowy typu A obserwowanych po jednokrotnym podaniu, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii, w okresie obserwacji do 69 tygodni [29]-[32], [33]-[37]. Dodatkowo w badaniu [27]-[32] nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu leкови u żadnego z pacjentów. Również w pozostałych badaniach bez grupy kontrolnej, w których okres leczenia i obserwacji wynosił 12 miesięcy, wykazano, że długotrwałe leczenie toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) prowadziło do znamiennej redukcji napięcia mięśniowego, częstości skurczów i niesprawności pacjentów, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii [38]-[39].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin® [42], ulotka FDA [43], raport URPLWMIpB/ EMA [44], informacje umieszczone na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [45], przegląd systematyczny [46] oraz zidentyfikowane badania pierwotne nieklasyfikujące się do uwzględnienia w ocenie skuteczności, a jedynie w ocenie bezpieczeństwa [47], [48]-[50], wskazują, że profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowy typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® jest korzystny. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są miejscowe reakcje związane z podaniem leku, mogą również wystąpić zdarzenia ogólne takie jak: opadanie powiek,

podwójne widzenie lub dysfagia [42], [43], [46]. Wyniki pierwotnych badań wskazują na dobrą tolerancję również wyższych od zalecanych dawek Xeominu® (do 800 jednostek), co umożliwia jednocześnie leczenie większej liczby spastycznych mięśni (zarówno w kończynie górnej jak i dolnej) [47], [48]-[50].

Opracowania (badania) wtórne:

Autorzy przeglądów systematycznych potwierdzają znamienne skutecznosc produktu leczniczego Xeomin® w porównaniu do placebo, w redukcji napięcia mięśniowego spastycznej kończyny. Obserwowany efekt utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (do 69 tygodni). Terapia Xeominem® prowadzi również do istotnej statystycznie względem placebo poprawy w zakresie niesprawności pacjentów ocenianej w skali DAS w odniesieniu do ubierania się, pozycji kończyny, higieny i bólu [53], [55], [56], a profil bezpieczeństwa terapii jest korzystny. Trwające badania sugerują, że wyższe od zalecanych (do 800 jednostek) dawki leku są również bezpieczne w terapii [58]. Zastosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo niskim ryzykiem immunogenności co stanowi przewagę nad innymi preparatami toksyny botulinowej typu A, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania lub stosowania w wysokich dawkach [54], [57].

Wartym podkreślenia jest fakt, że produkt leczniczy Xeomin® był wcześniej refundowany w ramach omawianego programu lekowego ale został z niego wykreślony ze względów formalnych; istotne jest więc jego szybkie przywrócenie na listę leków finansowanych ze środków publicznych, aby chorzy którzy odnosili korzyści z terapii Xeominem® mogli dalej ją kontynuować (w przypadku takich chorych przejście na inny rodzaj toksyny botulinowej typu A może wiązać się z koniecznością dostosowania dawki, co może potencjalnie stanowić dodatkowe obciążenie, ponieważ jednostki Xeominu®, Botoxu® i Dysportu® nie są równoważne).

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań pozwalają wnioskować o wysokiej i udowodnionej efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin®, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych. Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa Xeominu® są porównywalne z innymi preparatami toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®). Lek jest skuteczny i bezpieczny podczas długoterminowej terapii, a stosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo niskim ryzykiem immunogenności co stanowi pewną przewagę nad innymi preparatami toksyny botulinowej typu A.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), stosowanego w leczeniu poudarowej (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastyczności kończyny górnej (umiarkowanej do ciężkiej) u pacjentów dorosłych i umożliwienia ponownego włączenia Xeominu® do proponowanego programu lekowego [343].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [338], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [339] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [340]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w rozdziale 3 niniejszej analizy klinicznej.

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych - wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej

dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [338], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., K.Ś.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* - dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),

- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16-30.04.2019 roku (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., K.Ś.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life*

Science Thesaurus).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* - dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16-30.04.2019 roku (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) - stanowią dorośli pacjenci z poudarową (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS \geq 2 w przynajmniej jednej grupie mięśniowej), zgodnie z proponowanym programem lekowym [343],
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) - stanowi stosowanie produktu leczniczego Xeomin[®] (toksyna botuliny typu A), w maksymalnej dawce całkowitej 500 jednostek, zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Xeomin[®] [42] oraz proponowanym programem lekowym [343] (dawki leku zalecane wobec poszczególnych grup mięśni zostały przedstawione w rozdziale 3.2.),
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – stanowi stosowanie dwóch innych preparatów toksyny botuliny typu A: Botox[®] oraz Dysport[®], zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Botox[®] [341] oraz ChPL Dysport[®] [342] oraz istniejącym programem lekowym

[360],

- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcomes*) - efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna [zmiana napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (AS) lub zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS) w poszczególnych grupach mięśniowych, odpowiedź na leczenie definiowana jako co najmniej 1-punktowa redukcja wyjściowego wyniku w skali AS/MAS, zmiana wyjściowego wyniku w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*) oceniającego stopień niesprawności pacjentów, odpowiedź na leczenie definiowana jako ≥ 1 -punktowa poprawa wyjściowego wyniku w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, ocena obciążenia opiekunów przeprowadzana w oparciu o skalę CBS (ang. *Carer Burden Scale*), całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy, pacjentów i opiekunów w 4-punktowej skali Likerta, całkowita ocena terapii (ang. *Investigator's Global Impression of Change*) przeprowadzana przez lekarzy w 7-punktowej skali Likerta, czas do wystąpienia efektu leczenia i czas do zaniku efektu leczenia, w subiektywnej ocenie pacjentów] oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu oraz ryzykiem wycofania z badania/ zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli chorzy z z poudarową (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - $MAS \geq 2$ w przynajmniej jednej grupie mięśniowej), zgodnie z proponowanym programem lekowym [343],
- badania oceniające skuteczność kliniczną/ praktyczną i profil bezpieczeństwa Xeominu® podawanego w schemacie dawkowania zgodnym z zamieszczonym w ChPL Xeomin® [42] oraz proponowanym programem lekowym [343],
- badania RCT porównujące bezpośrednio produkt leczniczy Botox® /Dysport® względem placebo we wnioskowanej populacji i dawce zgodnej z ChPL Botox® [341] oraz ChPL Dysport® [342] oraz istniejącym programem lekowym [360], przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego,
- randomizowane badania kliniczne, a także badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o najwyższej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia

do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [338].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z

procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 [338]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [352].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [338]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [353].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [338], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [355] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu

systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.),
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [355].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [355].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.13.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki

uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., K.Ś.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego - NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności [95% CI], , parametru bezwzględnego - NNT lub NNH i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [354].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności [95% CI]. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację planowano przeprowadzić dla wyników tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [346], [347], [348], [349], [350], [351]. Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [348] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [349], [350], [351].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych,

które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Z uwagi na zastosowanie różnych skal do oceny napięcia mięśniowego w badaniach, wyniki porównań pośrednich dla tego punktu końcowego przedstawiono w postaci standaryzowanej średniej różnic (ang. *standardized mean difference*; SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych w skali ciągłej, w sytuacji gdy w badaniach stosowano różne skale pomiarowe do oceny tego samego punktu końcowego [358]. W obliczeniach wartości SMD zastosowano metodę „Hedges’ adjusted g” uwzględniającą poprawkę na błąd związany z niewielkimi liczebnościami próby ($N < 10$), w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia z

zastosowaniem testu Cohen's d (brak korekty błędu związanego z niewielkimi liczebnościami próby) oraz Glass's Δ (w którym wartość SD z grupy kontrolnej stanowi współczynnik korygujący). W ramach analiz wrażliwości obliczono również wartości WMD z uwzględnieniem tylko tych badań, w których stosowano tę samą skalę oceny napięcia mięśniowego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO - NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

3.1. POPULACJA (ang. *POPULATION*)

Analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci z poudarową (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - $MAS \geq 2$ w przynajmniej jednej grupie mięśniowej), zgodnie z proponowanym programem lekowym - „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” [343].

Udar mózgu definiowany jest jako nagłe, ogniskowe, naczyniopochodne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (mózgu, siatkówki lub rdzenia kręgowego), którego warunkiem rozpoznania jest potwierdzenie obecności ogniska udarowego w badaniach neuroobrazowych lub utrzymywanie się objawów ogniskowych ponad 24 godziny przy wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń neurologicznych. Wyróżniamy udar niedokrwienny (80–90% przypadków) oraz krwotoczny (10–20% przypadków) [362].

Jednym z największych problemów terapeutycznych u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych. Często jest przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w podstawowych czynnościach dnia codziennego. Czynniki ryzyka rozwoju spastyczności są: młodszy wiek chorych, większy stopień nasilenia niedowładności, niedoczulica połowicza, krwotoczny charakter udaru [359]. Odzyskanie samodzielności jest w dużym stopniu uzależnione od sprawności ręki. Przywrócenie funkcji ręki u chorych po udarze mózgu jest procesem trudnym, a wielu chorych pozostaje do końca życia w sytuacji osoby funkcjonalnie jednoręcznej [368].

Spastyczność jest, obok dystonii i sztywności, jedną z form wzmożonego napięcia mięśniowego. Według definicji jest to zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznym odruchów ścięgnistych na rozciąganie (wzmożeniem napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania. Wynika to z odhamowania odruchu rozciągowego, jako składowej uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie [369]. Nasilona spastyczność może prowadzić do wytworzenia utrwalonych wzorców ułożeń dotkniętych nią części ciała tj. kończyn.

Spastyczność towarzysząca niedowładności nasila dysfunkcję kończyny, sprawia choremu ból oraz

utrudnia rehabilitację. Objaw ten nasila się powoli w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia. W postaciach nieleczonych dochodzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych. Ponadto spastyczność powoduje zaburzenia snu z powodu trudności w zmianie pozycji oraz bolesnych skurczy i utrudnia codzienne życie chorego, wpływając jednocześnie na pogorszenie samopoczucia. Spastyczność poudarowa ma znaczący wpływ na jakość życia chorych, jak również ich krewnych i najbliższego otoczenia. Schorzenie to jest nie tylko bolesne, ale również często związane z trudnościami w utrzymaniu codziennej higieny, co wymaga pomocy rodziny lub opiekunów [370].

Pod wpływem długo trwającego wzrostu napięcia mięśniowego dochodzi z czasem do powstania zmian w mechanicznych właściwościach samych mięśni, co prowadzi do powstania utrwalonych przykurczów. Mięśnie i ścięgna stają się mniej podatne na rozciąganie, sztywne i ulegają zwłóknieniu [371]. Spastyczność powoduje zmiany strukturalne we włóknach mięśniowych, polegające na ich skróceniu oraz pojawieniu się dodatkowych połączeń między włóknami aktywnymi i miozyny (tixotropia) co powoduje krótkotrwałą i odwracalną pod wpływem powtarzanego rozciągania sztywność mięśnia [372]. Zmiany wewnątrzmięśniowe obejmują także zmiany w obrębie tkanki łącznej (włóknienie mięśni u chorych z przewlekłą spastycznością), atrofię, a następnie sztywność i przykurcz, niepoddający się leczeniu farmakologicznemu [373]. O ile wzmożenie odruchu na rozciąganie jest głównym mechanizmem spastycznego wzmożenia napięcia mięśniowego w pierwszym roku choroby (np. po przebytych udarze), to zmiany reologiczne w obrębie mięśni dotyczą spastyczności długotrwałej [374].

Do oceny nasilenia objawów, jak również powodzenia stosowanej terapii w spastyczności kończyny górnej wykorzystywane są liczne skale, z których najczęściej stosowana jest skala Ashwortha i zmodyfikowana skala Ashwortha. Skala Ashwortha (ang. *Ashworth Scale*, AS) służy ocenie napięcia mięśniowego w zakresie od 0 do 4 punktów (gdzie 0 oznacza brak wzmożenia napięcia mięśni, a 4 sztywność mięśni przy zginaniu i prostowaniu) [375]. Natomiast zmodyfikowana skala Ashwortha (ang. *Modified Ashworth Scale*, MAS), jest skalą 6-punktową, w której dodatkowo wprowadzono stopień +1 oznaczający „nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie” [376]. Szczegółowy opis obydwu skal Ashwortha znajduje się w rozdziale 14.12. Analizowany parametr kliniczny, jakim jest zmiana napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha, jest powszechnie uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, służący ocenie skuteczności terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej [1]; taki poziom efektu klinicznego uznawano też za istotny klinicznie w ramach niniejszego opracowania.

Udary mózgu stanowią według WHO drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie i trzecią najczęstszą przyczynę niepełnosprawności [361]. Według polskich danych za rok 2010, współczynnik

zapadalności na udar niedokrwienny i krwotoczny wynosił 173,2 i 53,2 na 100 000 mieszkańców, natomiast współczynnik umieralności odpowiednio 51,1 i 42,2 na 100 000 mieszkańców [362]. W badaniu PolSenior przeprowadzonym w Polsce wśród osób starszych (55-59 oraz 65 i więcej lat), 7,8% osób zadeklarowało, że przebyło udar mózgu. W badaniu tym nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy kobietami (7,9%) a mężczyznami (9,2%), pod względem częstości zachorowania na udar, wykazano natomiast, iż wraz z wiekiem odsetek osób z przebyłym udarem był coraz wyższy [363]. Badanie stanu zdrowia ludności Polski przeprowadzone przez Główny Urząd Statystyczny w 2004 r. wykazało, iż „przebyty udar lub wylew krwi do mózgu” (obecnie lub w przeszłości) dotyczył 1,3% ogółu badanych osób w wieku 15 lat i więcej. Najwyższy odsetek udarów odnotowano w grupie osób w wieku 70+ [362]. W badaniu ankietowym zrealizowanym w 2014 roku w Polsce, 2% respondentów w wieku 15 lat lub więcej zadeklarowało, iż w ciągu ostatnich 12 miesięcy chorowało na „udar mózgu (wylew krwi do mózgu, zator mózgowy) lub na przewlekłe konsekwencje udaru”. Najwyższy odsetek dotyczył osób w wieku 80+ (9%) oraz mężczyzn w grupie wieku 70–79 lat (10,6%) i 80+ (10,6%) [362].

Występowanie spastyczności jest częste u chorych po udarze i pojawia się u 30-80% pacjentów. Częstość występowania spastyczności u pacjentów z niedowładem była raportowana na poziomie 27% po upływie 1. miesiąca od udaru, 28% po upływie 3 miesięcy, 23%-43% po upływie 6 miesięcy i 34% po upływie 18 miesięcy od udaru [364], [365]. Spastyczność występuje częściej w obrębie kończyny górnej i dotyczy głównie zginaczy palców, nadgarstka i łokcia. W jednym z badań raportowano, że spastyczność rozwija się najczęściej w obrębie łokcia (79%), nadgarstka (66%) i ramienia (58%) [366]. Częstość występowania nasilonej spastyczności (w stopniu co najmniej umiarkowanym) była raportowana według różnych autorów u 4-20% chorych [359].

3.2. INTERWENCJA (ang. *INTERVENTION*)

Interwencję wnioskowaną stanowi stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A), w maksymalnej dawce całkowitej 500 jednostek, zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Xeomin® [42] oraz proponowanym programem lekowym [343].

W leczeniu spastyczności stosowane są 4 różne opcje terapeutyczne: leczenie chirurgiczne, zabiegi fizykalne, farmakoterapia ogólnoustrojowa – leki podawane doustnie/ dokanałowo lub wziewnie oraz farmakoterapia lokalna powodująca denerwację. Wybór konkretnego postępowania terapeutycznego powinien być indywidualnie dostosowany do pacjenta, a terapia spastyczności wymaga zazwyczaj multidyscyplinarnego leczenia [359]. Toksyna botulinowa typu A jest od wielu lat uznaną i w zasadzie jedyną skuteczną metodą leczenia farmakologicznego dystonii ogniskowych. W większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów toksyna botulinowa jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności, w tym również spastyczności poudarowej kończyn górnych.

Polska, interdyscyplinarna grupa ekspertów w swoich rekomendacjach wydanych w roku 2018 również zaleca jej stosowanie, jako standardu leczenia powikłań ruchowych po udarze mózgu [367].

Toksyna botulinowa typu A w sposób zależny od wielkości podanej dawki zmniejsza napięcie mięśniowe. Mechanizm działania leku polega na zablokowaniu uwalniania acetylocholino do szczeliny synaptycznej w złączy nerwowo-mięśniowym. Zmniejszenie napięcia mięśniowego zaczyna być widoczne już po 2-3 dniach, maksymalny efekt uzyskiwany jest po kilku tygodniach, a po 12 tygodniach efekt terapeutyczny zanika i konieczne są kolejne podania leku [42], [359]. Maksymalna zalecana dawka całkowita leku wynosi 500 jednostek. Częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni [343].

W poniższej tabeli przedstawiono schemat podań produktu leczniczego Xeomin® do poszczególnych grup mięśni kończyny górnej, proponowany w programie lekowym [343].

Tabela 1. Dawki preparatu toksyny botuliny typu A (Xeomin®), zawarte w proponowanym programie lekowym [343].

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne	Jednostki
zginacz promieniowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi radialis</i>)	25-100
zginacz łokciowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi ulnaris</i>)	20-100
zginacz powierzchowny palców (łac. <i>flexor digitorum superficialis</i>)	40-100
zginacz głęboki palców (łac. <i>flexor digitorum profundus</i>)	25-100
mięsień ramiennie-promieniowy (łac. <i>brachioradialis</i>)	25-100
mięsień dwugłowy ramienia (łac. <i>biceps brachii</i>)	50-200
mięsień ramienny (łac. <i>musculus brachialis</i>)	25-100
mięsień nawrotny czworoboczny (łac. <i>pronator quadratus</i>)	10-50
mięsień nawrotny obły (łac. <i>pronator teres</i>)	25-75
zginacz długi kciuka (łac. <i>flexor pollicis longus</i>)	10-50
przywodziciel kciuka (łac. <i>adductor pollicis</i>)	5-30
zginacz krótki kciuka (łac. <i>flexor pollicis brevis</i>) / przeciwstawiacz kciuka (łac. <i>opponens pollicis</i>)	5-30
mięsień naramienny - część obojczykowa	20-150
mięsień najszerszy grzbietu	25-150
mięsień piersiowy większy	20-200
mięsień podłopatkowy	15-100
mięsień obły większy	20-100

Produkt leczniczy Xeomin® jest zarejestrowany w leczeniu objawowego leczenia kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) i spastyczności kończyny górnej u dorosłych. Lek dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (50 jednostek, 100 jednostek lub 200 jednostek). Po rekonstytucji produkt leczniczy Xeomin® jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych. Lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo, kod ATC: M03AX01. Podmiotem

odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma: Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100, 60318 Frankfurt/Main, Niemcy, a numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu to: 18468 (50 jednostek), 14529 (100 jednostek), 23378 (200 jednostek). Daty wydania pozwoleń/ ostatniego przedłużenia pozwoleń to: 21.04.2017 (50 jednostek), 27.08.2013 (100 jednostek), 30.08.2016 (200 jednostek). Szczegółowe informacje na temat profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® znajdują się w rozdziale 7.1.

Obecnie w Polsce toksyna botuliny typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® nie jest refundowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej. Produkt leczniczy Xeomin® jest natomiast finansowany w Polsce w ramach programu lekowego – „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)” [360].

3.3. KOMPARATORY – TECHNOLOGIE OPCJONALNE (ang. *COMPARISION*)

Obecnie w Polsce leczenie pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej odbywa się w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”, w ramach którego finansowane są 2 preparaty toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Botox® i Dysport®). Mechanizm działania wszystkich trzech preparatów toksyny botuliny typu A (Xeomin®, Botox® i Dysport®) jest taki sam. Wszystkie 3 preparaty dostępne są w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Botox®: 100 jednostek; Dysport®: 300 lub 500 jednostek) i podawane w postaci iniekcji domięśniowych. Nie są to jednak leki generyczne i każdy produkt leczniczy charakteryzuje się odmiennym sposobem dawkowania. Nie istnieje również konsensus w kwestii jednolitego przelicznika dawek powyższych preparatów [341], [342], [359]. W ramach programu lekowego NFZ, produkt leczniczy Botox® stosowany jest w maksymalnej dawce całkowitej 360 jednostek, produkt leczniczy Dysport® w maksymalnej dawce całkowitej 1100 jednostek. Częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni [360].

W poniższej tabeli przedstawiono schemat podań produktów leczniczych Botox® i Dysport® do poszczególnych grup mięśni kończyny górnej, w programie lekowym NFZ [360].

Tabela 2. Dawki preparatów toksyny botuliny typu A (Botox® i Dysport®), zawarte w programie lekowym NFZ [360].

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne	Botox® jednostki	Dysport® jednostki
zginacz promieniowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi radialis</i>)	15-60	100-200

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne	Botox® jednostki	Dysport® jednostki
zginacz łokciowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi ulnaris</i>)	15-50	100-200
zginacz powierzchowny palców (łac. <i>flexor digitorum superficialis</i>)	15-50	100-200
zginacz głęboki palców (łac. <i>flexor digitorum profundus</i>)	15-50	100-200
mięsień dwugłowy ramienia (łac. <i>biceps brachii</i>)	50-100	200-400
zginacz kciuka (łac. <i>flexor pollicis</i>)	20	100-200
przywodziciel kciuka (łac. <i>adductor pollicis</i>)	20	25-50

Produkt leczniczy Botox® zarejestrowany jest m. in. w leczeniu ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze, natomiast produkt leczniczy Dysport® w spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dorosłych [341], [342]. W leczeniu poudarowej spastyczności kończyn górnych u pacjentów dorosłych, do często raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii produktem leczniczym Botox® należały: wzmożone napięcie, wybroczyny, plamica ból kończyny i osłabienie mięśni, krwawienie i podrażnienie w miejscu podania, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, objawy grypopodobne [341]. W leczeniu poudarowej spastyczności kończyn górnych u pacjentów dorosłych, do często raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii produktem leczniczym Dysport® należały: reakcje w miejscu podania (w tym ból, rumień oraz obrzęk), osłabienie mięśni [342].

Produkty lecznicze Botox® i Dysport® zostały wybrane w niniejszej analizie klinicznej na komparatory dla produktu leczniczego Xeomin® z uwagi na:

- finansowanie w ramach programu lekowego NFZ we wnioskowej populacji [360], do którego planowane jest włączenie produktu leczniczego Xeomin®,
- praktykę kliniczną w Polsce,
- taki sam mechanizm działania wszystkich 3 preparatów toksyny botuliny typu A oraz sposób podania.

3.4. PUNKTY KOŃCOWE - WYNIKI (ang. *OUTCOMES*)

Istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - zmiana napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (AS) lub zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS) w poszczególnych grupach mięśniowych,
 - odpowiedź na leczenie definiowana jako co najmniej 1-punktowa redukcja wyjściowego wyniku w skali AS/MAS,

- zmiana wyjściowego wyniku w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*) oceniającego stopień niesprawności pacjentów,
- odpowiedź na leczenie definiowana jako ≥ 1 -punktowa poprawa wyjściowego wyniku w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego,
- ocena obciążenia opiekunów przeprowadzana w oparciu o skalę CBS (ang. *Carer Burden Scale*),
- całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy, pacjentów i opiekunów w 4-punktowej skali Likerta,
- całkowita ocena terapii (ang. *Investigator's Global Impression of Change*) przeprowadzana przez lekarzy w 7-punktowej skali Likerta,
- czas do wystąpienia efektu leczenia i czas do zaniku efektu leczenia, w subiektywnej ocenie pacjentów,
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych zdarzeń niepożądanych (również ogółem, ciężkich, poważnych),
 - poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (również ogółem, ciężkich, poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności. Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań o najwyższej wiarygodności porównujących bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® względem komparatorów (Botox®/ Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. W związku z odszukaniem 2 badań RCT porównujących bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® względem placebo, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z komparatorami za pośrednictwem placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	Kanovsky i wsp. 2009	Xeomin® vs placebo	bezpośrednie	[1]-[5]
	Elovic i wsp. 2016 (badanie PURE)	Xeomin® vs placebo	bezpośrednie	[6]-[11]
Randomizowane badania kliniczne wykorzystane w ramach porównania pośredniego Xeomin® vs Botox®				
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	Kaji i wsp. 2010	Botox® vs placebo	bezpośrednie	[12]
	Brashear i wsp. 2002			[13]
	Meythaler i wsp. 2009			[14]
	Simpson i wsp. 1996			[15]
	Childers i wsp. 2004			[16]
	Wolf i wsp. 2012			[17]
Randomizowane badania kliniczne wykorzystane w ramach porównania pośredniego Xeomin® vs Dysport®				
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	Gracies i wsp. 2015	Dysport® vs placebo	bezpośrednie	[18]-[20]
	Hesse i wsp. 1998			[21]
	Bakheit i wsp. 2001			[22]
	Bakheit i wsp. 2000			[23]
	McCrorry i wsp. 2009			[24]-[25]
	Suputtitada i wsp. 2005			[26]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji			Referencja
Badania o niższej waiygodności				
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	badania z grupą kontrolną lub jednoramienne	Xeomin®		[27], [28], [29]-[32], [33]-[37], [38]-[39], [40]-[41]
Badania nieopublikowane (w toku)				
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	nie zidentyfikowano	Xeomin®		-
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością m. in. kończyny górnej	<i>źródła internetowe</i>	Xeomin®		ChPL [42]
	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Xeomin®		ulotka [43]

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja	
	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Xeomin®	Raport Oceniający [44]		
	<i>Lareb</i>	Xeomin®	[45]		
	<i>badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy i badania wtórne</i>	Xeomin®	[46], [47], [48]-[50]		
	Opracowania (badania) wtórne				
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą	Xeomin®	[51], [52]		
	Przeglądy systematyczne bez meta-analizy		[53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]		
	Spulowane analizy wtórne badań pierwotnych		[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68]		

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących bezpośrednio ze sobą różne preparaty toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin® vs Botox® lub Dysport®). Odszukano jedynie badanie RCT mające na celu porównanie oceny pracy serca po podaniu dwóch różnych preparatów toksyny botuliny typu A (Xeomin® vs Botox®), opisane w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (rozdział 7.2; z uwagi na zastosowanie wyższych od zalecanych z ChPL Xeomin® [42] i Botox® [341] dawek leków - ≥ 600 jednostek). Zidentyfikowano natomiast dwa randomizowane badania III fazy, w których bezpośrednio porównywano stosowanie toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) do placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, badania: Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] oraz liczne badania RCT dotyczące porównania stosowania produktu leczniczego Botox® i Dysport® względem placebo w analizowanej populacji. Badania te zostały wykorzystane do porównań pośrednich efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® względem produktów leczniczych Botox® i Dysport®, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora, opisanych w rozdziałach 5.2., 5.3. W poniższym rozdziale 5.1. opisano wyniki badań porównujących bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® względem placebo. Pomimo że placebo nie stanowiło założonego komparatora w niniejszej analizie, badania te stanowiły podstawę porównań pośrednich z komparatorami.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO PLACEBO

W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], po tygodniu okresu wstępnego pacjenci (N=148) byli randomizowani do grupy przyjmującej toksynę botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®), N=73 lub placebo, N=75. Maksymalna ustalona dawka leku wynosiła 400 jednostek. Toksynę botuliny typu A/placebo podawano do wszystkich mięśni odpowiedzialnych za zgięcie nadgarstka i zaciśnięcie pięści. Inne spastyczne mięśnie kończyny górnej były poddawane terapii w zależności od indywidualnych potrzeb. Mediana podawanej dawki toksyny botuliny typu A wynosiła 320 jednostek (średnia 307 jednostek, zakres: 80-435 jednostek). Dawkowanie leku było zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin® [42] oraz w proponowanym programie lekowym dla Xeominu®. Przydzielone interwencje podawano do poszczególnych mięśni w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych. Iniekcje podawano do wszystkich mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśniętych palców rąk, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie. Zarówno w analizie skuteczności przeprowadzonej w populacji ITT obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów jak i w analizie bezpieczeństwa obejmującej wszystkich chorych którzy otrzymali

przydzieloną interwencję uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 obowiązkowe wizyty i ocena pacjentów następowały w 2., 4., 8. i 12. tygodniu po iniekcji. Po tym okresie czasu istniała możliwość przedłużenia okresu obserwacji do 20 tygodni, jeśli nie było konieczności nowej iniekcji [1]. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania [1], pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii toksyną botuliny typu A (Xeomin®) w ramach 48-69-tygodniowej, otwartej fazy przedłużonej, w czasie której otrzymywali maksymalną dawkę 400 jednostek analizowanej interwencji z przerwami wynoszącymi co najmniej 12 tygodni (do 5 kolejnych podań) [29]-[32].

W badaniu PURE - Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] pacjenci (N=317) byli randomizowani do grupy przyjmującej toksynę botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®), N=210 lub placebo, N=107. W momencie rozpoczęcia badania lekarz ustalał jeden podstawowy docelowy wzorzec kliniczny - ang. *primary target clinical pattern* (PTCP), obejmujący postać kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym. Do mięśni odpowiadających za PTCP podawano ustaloną dawkę toksyny botuliny typu A/placebo, inne spastyczne mięśnie kończyny górnej były poddawane terapii w zależności od indywidualnych potrzeb. Maksymalna ustalona dawka leku wynosiła 400 jednostek. Wszyscy chorzy otrzymali dawkę 400 jednostek toksyny botuliny typu A lub odpowiadającą objętość placebo, poza jednym pacjentem, który otrzymał 375 jednostek leku. Dawkowanie leku było zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin® [42]. Przydzielone interwencje podawano do poszczególnych mięśni w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych. Pierwotny protokół badania został zmodyfikowany w odpowiedzi na jego ocenę dokonaną przez FDA. W zmodyfikowanym protokole, w przypadku otrzymania mniejszej dawki toksyny botuliny typu A niż 400 jednostek do mięśni PTCP, brakująca część dawki powinna być podana do innych spastycznych mięśni kończyny górnej. Dodatkowo, w zmodyfikowanym protokole dodano punkt końcowy, jakim była całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza (ang. *Investigator's Global Impression of Change*). Modyfikacje protokołu nastąpiły po zrekrowaniu pierwszych 58 pacjentów do badania. Ocenę skuteczności w badaniu przeprowadzono w populacji chorych zrekrowanych po zmodyfikowaniu protokołu badania (ang. *full analysis set*; FAS; N=259 (171 chorych w grupie badanej i 88 w grupie kontrolnej)). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ang. *safety evaluation set*; SES), N=317 (210 chorych w grupie badanej i 107 w grupie kontrolnej) [6]. W badaniu Elovic i wsp. 2016 okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania [6], pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii toksyną botuliny typu A (Xeomin®) w ramach 36-tygodniowej, otwartej fazy przedłużonej, w czasie której otrzymywali stałą dawkę 400 jednostek analizowanej interwencji co 12 tygodni (czyli 3 kolejne podania) [33]-[37].

W poniższych tabelach przedstawiono dawki preparatu Xeomin® podawane do poszczególnych grup leczonych mięśni w analizowanych badaniach. W obydwu badaniach, dawki leków podawane do poszczególnych mięśni były zgodne z zalecanymi w ChPL Xeomin® [42] oraz w proponowanym

programie lekowym dla Xeominu® [343].

Tabela 4. Średnie dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) oraz placebo, podawane do poszczególnych grup mięśni, odpowiedzialnych za 5 postaci klinicznych, w badaniu dotyczącym leczenia poudarowej spasty czności kończyny górnej [1].

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne		Całkowita dawka; średnia (SD); [jednostki]		
		Xeomin®	Placebo*	Ogółem
Zgięcie dłoniowe w nadgarstku		90 (0)	90 (0)	90 (0)
Zgięcie dłoniowe w nadgarstku	zginacz promieniowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi radialis</i>)	50 (0)	50 (0)	50 (0)
	zginacz łokciowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi ulnaris</i>)	40 (0)	40 (0)	40 (0)
Zaciśnięcie palców rąk		80 (0)	80 (0)	80 (0)
Zaciśnięcie palców rąk	zginacz powierzchniowy palców (łac. <i>flexor digitorum superficialis</i>)	40 (0)	40 (0)	40 (0)
	zginacz głęboki palców (łac. <i>flexor digitorum profundus</i>)	40 (0)	40 (0)	40 (0)
Zgięcie w stawie łokciowym		142,4 (30,2)	143 (33,7)	142,7 (31,9)
Zgięcie w stawie łokciowym	mięsień ramiennie-promieniowy (łac. <i>brachioradialis</i>)	59,7 (1,7)	59,7 (1,8)	59,7 (1,7)
	mięsień dwugłowy ramienia (łac. <i>biceps brachii</i>)	80 (0)	80 (0)	80 (0)
	mięsień ramienny (łac. <i>musculus brachialis</i>)	50 (0)	49,5 (2,6)	49,8 (1,9)
Nawrócone przedramię		47 (15,9)	47,5 (15,2)	47,3 (15,5)
Nawrócone przedramię	mięsień nawrotny czworoboczny (łac. <i>pronator quadratus</i>)	25 (0)	25 (0)	25 (0)
	mięsień nawrotny obły (łac. <i>pronator teres</i>)	40 (0)	40 (0)	40 (0)
Kciuk stale schowany w dłoni		25,4 (10,3)	24 (8)	24,6 (9,1)
Kciuk stale schowany w dłoni	zginacz długi kciuka (łac. <i>flexor pollicis longus</i>)	20 (0)	19,8 (1,0)	19,9 (0,7)
	przywodziciel kciuka (łac. <i>adductor pollicis</i>)	10 (0)	10 (0)	10 (0)
	zginacz krótki kciuka (łac. <i>flexor pollicis brevis</i>) / przeciwstawiacz kciuka (łac. <i>opponens pollicis</i>)	10 (0)	10 (0)	10 (0)

*liczba „jednostek” placebo odpowiada liczbie jednostek Xeominu® którą przyjęliby pacjenci, gdyby zostali zrandomizowani do grupy badanej.

Tabela 5. Dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®), podawane do poszczególnych grup mięśni, w podstawowym docelowym wzorze klinicznym zgięcia w stawie łokciowym, zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk, w badaniu dotyczącym leczenia poudarowej spasty czności kończyny górnej [6].

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne		Objętość (ml)	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc iniekcji na mięsień
Podstawowy docelowy wzór kliniczny zgięcia w stawie łokciowym - całkowita ustalona dawka 200 jednostek				
mięsień ramiennie-promieniowy (łac. <i>brachioradialis</i>)		0,5-1,0	25-50	1-3
mięsień dwugłowy ramienia (łac. <i>biceps brachii</i>)^		1,0-2,0	50-100	2-4
mięsień ramienny (łac. <i>musculus brachialis</i>)^		1,0-2,0	50-100	2-4
Inne wzory kliniczne				
Zgięcie dłoniowe w	zginacz promieniowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi radialis</i>)	0,5-2,0	25-100	1-2

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne		Objętość (ml)	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc iniekcji na mięsień
nadgarstku	zginacz łokciowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi ulnaris</i>)	0,4-2,0	20-100	1-2
Zaciśnięcie palców rąk	zginacz powierzchowny palców (łac. <i>flexor digitorum superficialis</i>)	0,5-2,0	25-100	2
	zginacz głęboki palców (łac. <i>flexor digitorum profundus</i>)	0,5-2,0	25-100	2
Nawrócone przedramię	mięsień nawrotny czworoboczny (łac. <i>pronator quadratus</i>)	0,2-1,0	10-50	1
	mięsień nawrotny obły (łac. <i>pronator teres</i>)	0,5-1,5	25-75	1-2
Kciuk stale schowany w dłoni	zginacz długi kciuka (łac. <i>flexor pollicis longus</i>)	0,2-1,0	10-50	1
	przywodziciel kciuka (łac. <i>adductor pollicis</i>)	0,1-0,6	5-30	1
	zginacz krótki kciuka (łac. <i>flexor pollicis brevis</i>) / przeciwstawiacz kciuka (łac. <i>opponens pollicis</i>)	0,1-0,6	5-30	1
Podstawowy docelowy wzór kliniczny zgięcia dłoniowego w nadgarstku - całkowita ustalona dawka 150 jednostek				
zginacz promieniowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi radialis</i>)		1,5	75	2
zginacz łokciowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi ulnaris</i>)		1,5	75	2
Inne wzory kliniczne				
Zaciśnięcie palców rąk	zginacz powierzchowny palców (łac. <i>flexor digitorum superficialis</i>)	0,5-2,0	25-100	2
	zginacz głęboki palców (łac. <i>flexor digitorum profundus</i>)	0,5-2,0	25-100	2
Zgięcie w stawie łokciowym	mięsień ramiennie-promieniowy (łac. <i>brachioradialis</i>)	0,5-2,0	25-100	1-3
	mięsień dwugłowy ramienia (łac. <i>biceps brachii</i>)	1,5-4,0	75-200	1-4
	mięsień ramienny (łac. <i>musculus brachialis</i>)	0,5-2,0	25-100	1-2
Nawrócone przedramię	mięsień nawrotny czworoboczny (łac. <i>pronator quadratus</i>)	0,2-1,0	10-50	1
	mięsień nawrotny obły (łac. <i>pronator teres</i>)	0,5-1,5	25-75	1-2
Kciuk stale schowany w dłoni	zginacz długi kciuka (łac. <i>flexor pollicis longus</i>)	0,2-1,0	10-50	1
	przywodziciel kciuka (łac. <i>adductor pollicis</i>)	0,1-0,6	5-30	1
	zginacz krótki kciuka (łac. <i>flexor pollicis brevis</i>) / przeciwstawiacz kciuka (łac. <i>opponens pollicis</i>)	0,1-0,6	5-30	1
Podstawowy docelowy wzór kliniczny zaciśnięcie palców rąk - całkowita ustalona dawka 100 jednostek				
zginacz powierzchowny palców (łac. <i>flexor digitorum superficialis</i>)		0,8-1,2	40-60	2
zginacz głęboki palców (łac. <i>flexor digitorum profundus</i>)		0,8-1,2	40-60	2
Inne wzory kliniczne				
Zgięcie dłoniowe w nadgarstku	zginacz promieniowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi radialis</i>)	0,5-2,0	25-100	1-2
	zginacz łokciowy nadgarstka (łac. <i>flexor carpi ulnaris</i>)	0,4-2,0	20-100	1-2
Zgięcie w stawie łokciowym	mięsień ramiennie-promieniowy (łac. <i>brachioradialis</i>)	0,5-2,0	25-100	1-3
	mięsień dwugłowy ramienia (łac. <i>biceps brachii</i>)	1,5-4,0	75-200	1-4
	mięsień ramienny (łac. <i>musculus brachialis</i>)	0,5-2,0	25-100	1-2

Grupa mięśni odpowiedzialna za poszczególne postaci kliniczne		Objętość (ml)	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc iniekcji na mięsień
Nawrócone przedramię	mięsień nawrotny czworoboczny (łac. <i>pronator quadratus</i>)	0,2-1,0	10-50	1
	mięsień nawrotny obły (łac. <i>pronator teres</i>)	0,5-1,5	25-75	1-2
Kciuk stale schowany w dłoni	zginacz długi kciuka (łac. <i>flexor pollicis longus</i>)	0,2-1,0	10-50	1
	przywodziciel kciuka (łac. <i>adductor pollicis</i>)	0,1-0,6	5-30	1
	zginacz krótki kciuka (łac. <i>flexor pollicis brevis</i>) / przeciwstawiacz kciuka (łac. <i>opponens pollicis</i>)	0,1-0,6	5-30	1

^obowiązkowe iniekcje.

W obydwu badaniach ocenę napięcia mięśniowego przeprowadzano podczas każdej wizyty w 5-punktowej skali Ashwortha, w której 0 oznacza brak wzrostu napięcia mięśniowego, a 4 - sztywność w skurczu lub rozkurczu; redukcja o co najmniej jeden punkt w skali Ashwortha była traktowana jako klinicznie istotna [1], [6].

Ocena stopnia niesprawności była przeprowadzana w 4-stopniowej skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*), (0 - brak niesprawności, 1- łagodna niesprawność, 2 – umiarkowana niesprawność, 3 - poważna niesprawność), obejmującej 4 domeny, takie jak: higiena, ubieranie, pozycja kończyny i ból. Przed rozpoczęciem leczenia każdy pacjent wybierał jedną z 4 powyższych domen jako swój główny cel terapeutyczny [1], [6].

Ocenę obciążenia osób opiekujących się pacjentem przeprowadzono w oparciu o skalę CBS (ang. *Carer Burden Scale*) obejmującą: mycie dłoni, obcinanie paznokci, ubieranie i mycie pachy (w odniesieniu do spastycznej kończyny). Dodatkowo oceniano nakładanie usztywniacza na spastyczną kończynę (co zwykle stwarza kłopot osobom opiekującym się pacjentem). Trudności w wykonywaniu powyższych zadań były oceniane w skali, w której 0 oznacza brak obciążenia opiekuna, a 4 maksymalne obciążenie opiekuna.

W badaniu [6] całkowita ocena zmian dokonywana była przez lekarza (ang. *Investigator's Global Impression of Change*) w 4. tygodniu od iniekcji, w 7-punktowej skali Likerta (od -3: bardzo duże pogorszenie do +3: bardzo duża poprawa), podczas gdy w badaniu [1] całkowitą ocenę terapii (w skali od 1 - bardzo dobra do 4 - słaba), przeprowadzali lekarze, pacjenci i opiekunowie.

Głównym punktem końcowym badania Kanovsky i wsp. 2009 była odpowiedź na leczenie zginaczy nadgarstka w 4. tygodniu od iniekcji. Pacjentów odpowiadających na leczenie definiowano jako chorych z co najmniej 1-punktową poprawą (redukcją) wyjściowego wyniku w skali Ashwortha. W przypadku braku danych dla pozostałych analizowanych punktów końcowych, zakładano, że u chorych nie wystąpiła zmiana wyniku w kolejnych punktach czasowych [1]. Głównym punktem końcowym

badania Elovic i wsp. 2016 była zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) w 4. tygodniu od iniekcji. W przypadku braku danych dla tego punktu końcowego, brakujące dane uzupełniano z wykorzystaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*) [6].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę metodyki badań Kanovsky i wsp. 2009 [1] oraz Elovic i wsp. 2016 [6].

Tabela 6. Opis metodyki randomizowanych badań klinicznych, dotyczących porównania leczenia toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) z placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Oceniany parametr	Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5]	Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]
Metodyka badania	Badanie RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane.	Badanie RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane.
Populacja	Dorośli pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk).	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym).
Grupa badana	Grupa badana: toksyna botulinowy typu A (Xeomin®); N=73.	Grupa badana: toksyna botulinowy typu A (Xeomin®); N=210 (ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS: N=171)
Grupa kontrolna	Grupa kontrolna: placebo; N=75.	Grupa kontrolna: placebo; N=107 (ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS: N=88).
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: do 20 tygodni.	Okres leczenia: jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: 12 tygodni.
Schemat leczenia	Toksyna botulinowy typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek. Dawkowanie interwencji wnioskowanej zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin® [42].	Toksyna botulinowy typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek. Dawkowanie interwencji wnioskowanej zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin® [42].
Oceniane punkty końcowe	Ocena dokonywana w 2., 4., 8., i 12. tygodniu od iniekcji oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia).	Ocena dokonywana w 4., 8., i 12. tygodniu od iniekcji.
Odpowiedź na leczenie	Główny punkt końcowy Odsetek pacjentów z co najmniej 1-punktową poprawą (redukcją) wyjściowego wyniku w skali Ashwortha w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4. tygodniu od iniekcji. Wyniki raportowano również dla pozostałych grup mięśni oraz punktów czasowych.	Odsetek pacjentów z co najmniej 1-punktową poprawą (redukcją) wyjściowego wyniku w skali Ashwortha wobec dowolnego wzoru klinicznego, w tym PTCP, obejmującym postać kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym w 4. tygodniu od iniekcji. Wyniki raportowano również dla poszczególnych grup mięśni oraz pozostałych punktów czasowych.
Zmiana wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym	nie oceniano	Główny punkt końcowy Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym obrazie klinicznym (PTCP) w 4. tygodniu od iniekcji. Wyniki raportowano również dla pozostałych punktów czasowych.
Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności	Przeprowadzana w oparciu o skalę DAS. Nie podano liczbowych wyników, jedynie wartości p dla różnicy pomiędzy grupami.	Przeprowadzana w oparciu o skalę DAS. Odpowiedź na leczenie definiowana jako ≥ 1 -punktowa poprawa wyjściowego wyniku w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, w 4. tygodniu od iniekcji.
Ocena obciążenia osób opiekujących się	Przeprowadzana w oparciu o skalę CBS, podczas wizyty początkowej i końcowej oraz	nie oceniano

Oceniany parametr	Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5]	Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]
pacjentem	w 4. i 12. tygodniu od iniekcji. Nie podano sumarycznych liczbowych wyników, jedynie wartości p dla różnicy pomiędzy grupami.	
Całkowita ocena terapii	Przeprowadzaną przez lekarzy, pacjentów i opiekunów podczas ostatniej wizyty, w 4-punktowej skali Likerta. Nie podano sumarycznych liczbowych wyników, jedynie wartości p dla różnicy pomiędzy grupami.	Przeprowadzaną przez lekarzy (ang. <i>Investigator's Global Impression of Change</i>) w 4. tygodniu od iniekcji, w 7-punktowej skali Likerta. Raportowana jako wartości średnie zmiany oraz odsetek pacjentów raportujących poprawę lub pogorszenie.
Czas trwania efektu leczenia	Czas do wystąpienia efektu leczenia i czas do zaniku efektu leczenia, w subiektywnej ocenie pacjentów.	nie oceniano
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według słownika MedDRA, wersja 9.1. Oceniano m. in. zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według słownika MedDRA, wersja 16.0. i 16.1. Oceniano m. in. zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, definiowane jako zdarzenia mogące wskazywać na rozprzestrzenianie się toksyny botuliny.

CBS - ang. *Carer Burden Scale*, DAS - ang. *Disability Assessment Scale*.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

5.1.1.1. Odpowiedź na leczenie, dotycząca zmiany napięcia mięśniowego w skali Ashwortha

Głównym punktem końcowym badania Kanovsky i wsp. 2009 była odpowiedź na leczenie, definiowana jako redukcja o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4. tygodniu od iniekcji. Oceniano również odpowiedź na leczenie w pozostałych grupach leczonych mięśni w 4. oraz w 2., 8. i 12. tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku) [1].

W badaniu Elovic i wsp. 2016 odpowiedź na leczenie (będąca dodatkowym punktem końcowym), definiowana była jako redukcja o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha wobec dowolnego wzorca klinicznego PTCP obejmującym postać kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym, w 4. tygodniu od iniekcji. W badaniu oceniano również odpowiedź na leczenie w 8. i 12. tygodniu od iniekcji. W referencji [6] wyodrębniono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie (redukcja o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha) w poszczególnych grupach mięśni w 4. tygodniu od iniekcji, które mogły zostać poddane meta-analizie [6].

W tabeli poniżej podano odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji, z uwzględnieniem grupy leczonych mięśni w obydwu badaniach.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji (populacja ITT) [1], (populacja FAS) [6].

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB/OR [95% CI]	wartość p	NNT [95% CI]**
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku (zginacze nadgarstka)	[1]	50/73 (68,5)	27/73 (37,3)	RB**=1,85 [1,34; 2,63] OR*=3,97 [1,90; 8,30]	<0,05** <0,001*	-
	[6]	106**/171 (61,8)	31**/88 (35,2)	RB**=1,76 [1,32; 2,43]	<0,05** ≤0,001*	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,049, (df=1), p=0,826				RB**=1,80 [1,43; 2,26]	<0,05**	4 [3; 6]
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie palców rąk (zginacze palców)	[1]	50**/73 (68,5)	27**/75 (36,0)	RB**=1,90 [1,37; 2,71] OR*=3,41 [1,62; 7,20]	<0,05** 0,001*	-
	[6]	93**/171 (54,5)	26**/88 (29,5)	RB**=1,84 [1,32; 2,65]	<0,05** ≤0,001*	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,018, (df=1), p=0,893				RB**=1,87 [1,46; 2,39]	<0,05**	4 [3; 7]
Grupa mięśni odpowiadająca za kciuk stale schowany w dłoni (zginacze kciuka)	[1]	17**/26 (65,4)	11**/31 (35,5)	RB**=1,84 [1,08; 3,27] OR*=13,43 [2,28; 78,99]	<0,05** 0,004*	-
	[6]	58**/171 (33,9)	21**/88 (23,9)	RB**=1,42 [0,94; 2,20]	<0,05** 0,028*	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,55, (df=1), p=0,459				RB**=1,53 [1,09; 2,16]	<0,05**	9 [5; 248]
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie w stawie łokciowym (zginacze łokcia)	[1]	34**/54 (63,0)	21**/55 (38,2)	RB**=1,65 [1,13; 2,48] OR*=3,16 [1,33; 7,51]	<0,05** 0,009*	-
	[6]	103**/171 (60,0)	28**/88 (31,8)	RB**=1,89 [1,39; 2,67]	<0,05** ≤0,001*	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,283, (df=1), p=0,595				RB**=1,81 [1,40; 2,33]	<0,05**	4 [3; 7]
Grupa mięśni odpowiadająca za nawracanie przedramienia (nawracacze przedramienia)	[1]	19**/35 (54,3)	12**/38 (31,6)	RB**=1,72 [1,00; 3,05] OR*=3,12 [0,97; 10,07]	>0,05** 0,057*	-
	[6]	76**/171 (44,2)	19**/88 (21,6)	RB**=2,06 [1,36; 3,21]	<0,05** ≤0,001*	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,257, (df=1), p=0,612				RB**=1,95 [1,38; 2,76]	<0,05**	5 [4; 10]
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku, zaciśnięcie palców rąk lub zgięcie w stawie łokciowym (PTCP)	[6]	119/171 (69,6)	33/88 (37,5)	RB**=1,86 [1,42; 2,45]	<0,05** <0,001*	4 [3; 6]

*wartości podane w referencji, ** wartości obliczone przez Autorów analizy. FAS - ang. *full analysis set* (pacjenci zrekrutowani do badania po zmodyfikowaniu protokołu), PTCP - ang. *primary target clinical pattern*.

Wyniki meta-analizy wykazały, że zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego

odsetka pacjentów niż w ramieniu placebo, w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, zginaczy palców, zginaczy kciuka, zginaczy łokcia oraz nawracaczy przedramienia, w 4. tygodniu od iniekcji [1], [6]. Przeprowadzona meta-analiza obejmowała populację FAS z badania Elovic i wsp. 2016, a więc chorych, rekrutowanych do badania po zmodyfikowaniu protokołu. Autorzy badania podali jednak, że wyniki dotyczące zmian w skali Ashwortha obserwowane w grupie 58 pacjentów włączonych do badania przed modyfikacją protokołu nie odbiegały od wyników raportowanych w populacji FAS [6]. W badaniu Elovic i wsp. 2016 raportowano również wystąpienie odpowiedzi na leczenie w grupach mięśni odpowiadających za zgięcie dłoniowe w nadgarstku, zaciśnięcie palców rąk lub zgięcie w stawie łokciowym (podstawowy docelowy wzór kliniczny - PTCP) u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów leczonych toksyną botulinową typu A niż w ramieniu placebo [6].

Obliczone parametry NNT wskazują, że podanie toksyny botulinowej typu A zamiast placebo:

- 4 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, w grupie mięśni zginaczy palców i w grupie mięśni zginaczy łokcia, u jednego chorego,
- 9 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy kciuka, u jednego chorego,
- 5 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni nawracaczy przedramienia, u jednego chorego,
- 4 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w podstawowym docelowym obrazie klinicznym (grupie mięśni zginaczy nadgarstka, w grupie mięśni zginaczy palców i w grupie mięśni zginaczy łokcia), u jednego chorego,

w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

W tabeli poniżej podano odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w pozostałych analizowanych punktach czasowych tj. w 2., 8., 12. tygodniu od iniekcji oraz podczas wizyty końcowej, z uwzględnieniem grupy leczonych mięśni [1], [6].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - odpowiedź na leczenie w 2., 8., 12. tygodniu od iniekcji oraz podczas wizyty końcowej (populacja ITT) [1], (populacja FAS) [6].

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku (zginacze nadgarstka)						
Tydzień 2.	[1]	45**/73 (61,6)	22**/73 (30,1)	RB=2,05 [1,40; 3,07]	<0,05	4 [3; 7]
				OR=4,22 [1,98; 8,99]	<0,001	
Tydzień 8.	[1]	49**/73 (67,1)	22**/73 (30,1)	RB=2,23 [1,54; 3,32]	<0,05	-
				OR=5,55	<0,001	

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
				[2,55; 12,09]		
	[10]	90/171 (52,6)**	33/88 (37,5)**	RB=1,40 [1,05; 1,93]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (random effects) Cochran Q=3,403, (df=1), p=0,065				RB=1,74 [1,11; 2,73]	<0,05	5 [4; 8]
Tydzień 12.	[1]	31**/73 (42,5)	18**/73 (24,7)	RB=1,72 [1,08; 2,80]	<0,05	-
				OR=2,61 [1,12; 6,05]	0,026	
	[10]	59/171 (34,5)**	17/88 (19,3)**	RB=1,79 [1,13; 2,90]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,011, (df=1), p=0,916				RB=1,76 [1,25; 2,47]	<0,05	7 [5; 17]
Wizyta końcowa	[1]	29**/73 (39,7)	14**/73 (19,2)	RR=2,07 [1,22; 3,60]	<0,05	5 [3; 18]
				OR=3,64 [1,41; 9,40]	0,007	
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie palców rąk (zginacze palców)						
Tydzień 2.	[1]	50**/73 (68,5)	22**/75 (29,3)	RB=2,33 [1,62; 3,48]	<0,05	3 [2; 5]
				OR=5,31 [2,46; 11,44]	<0,001	
Tydzień 8.	[1]	44**/73 (60,3)	27**/75 (36,0)	RB=1,67 [1,19; 2,41]	<0,05	-
				OR=2,68 [1,29; 5,55]	0,008	
	[10]	82/171 (48,0)**	27/88 (30,7)**	RB=1,56 [1,12; 2,25]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,074, (df=1), p=0,785				RB=1,61 [1,25; 2,07]	<0,05	6 [4; 12]
Tydzień 12.	[1]	35**/73 (47,9)	23**/75 (30,7)	RB=1,56 [1,04; 2,39]	<0,05	-
				OR=2,00 [0,92; 4,34]	0,079	
	[10]	49/171 (28,7)**	19/88 (21,6)**	RB=1,33 [0,85; 2,13]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,27, (df=1), p=0,604				RB=1,44 [1,05; 1,96]	<0,05	12 [6; 190]
Wizyta końcowa	[1]	28**/73 (38,4)	17**/75 (22,7)	RB=1,69 [1,03; 2,83]	<0,05	7 [4; 122]
				OR=1,86 [0,84; 4,14]	0,128	
Grupa mięśni odpowiadająca za kciuk stale schowany w dłoni (zginacze kciuka)						
Tydzień 2.	[1]	16**/26 (61,5)	8**/31 (25,8)	RB=2,38 [1,26; 4,74]	<0,05	3 [2; 11]
				OR=16,50 [2,77; 98,33]	0,002	
Tydzień 8.	[1]	14**/26 (53,8)	14**/31 (45,2)	RB=1,19 [0,70; 2,03]	>0,05	-
				OR=3,31 [0,71; 15,43]	0,128	
	[10]	52/171	23/88	RB=1,16	>0,05	-

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
		(30,4)**	(26,1)**	[0,78; 1,78]		
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,005, (df=1), p=0,942				RB=1,17 [0,84; 1,63]	>0,05	-
Tydzień 12.	[1]	14**/26 (53,8)	10**/31 (32,3)	RB=1,67 [0,91; 3,15] OR=11,87 [1,60; 87,85]	>0,05 0,015	-
	[10]	35/171 (20,5)**	20/88 (22,7)**	RB=0,90 [0,56; 1,47]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=2,383, (df=1), p=0,123				RB=1,10 [0,75; 1,61]	>0,05	-
Wizyta końcowa	[1]	11**/26 (42,3)	10**/31 (32,3)	RB=1,31 [0,67; 2,58] OR=2,56 [0,44; 14,85]	>0,05 0,294	-
	Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie w stawie łokciowym (zginacze łokcia)					
Tydzień 2.	[1]	32**/54 (59,3)	15**/55 (27,3)	RB=2,17 [1,37; 3,58] OR=4,42 [1,80; 10,85]	< 0,05 0,001	4 [3; 8]
	[10]	85/171 (49,7)**	28/88 (31,8)**	RB=1,56 [1,13; 2,23]	< 0,05	-
Tydzień 8.	[1]	27**/54 (50,0)	22**/55 (40,0)	RB=1,25 [0,82; 1,92] OR=1,52 [0,66; 3,52]	>0,05 0,323	-
	[10]	85/171 (49,7)**	28/88 (31,8)**	RB=1,56 [1,13; 2,23]	< 0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,661, (df=1), p=0,416				RB=1,45 [1,11; 1,89]	< 0,05	7 [5; 23]
Tydzień 12.	[1]	23**/54 (42,6)	16**/55 (29,1)	RB=1,46 [0,88; 2,47] OR=1,81 [0,69; 4,73]	>0,05 0,225	-
	[10]	52/171 (30,4)**	21/88 (23,9)**	RB=1,27 [0,84; 1,99]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,163, (df=1), p=0,686				RB=1,34 [0,96; 1,88]	>0,05	-
Wizyta końcowa	[1]	21**/54 (38,9)	14**/55 (25,5)	RB=1,53 [0,88; 2,69] OR=1,97 [0,75; 5,18]	>0,05 0,169	-
	Grupa mięśni odpowiadająca za nawracanie przedramienia (nawracacze przedramienia)					
Tydzień 2.	[1]	16**/35 (45,7)	10**/38 (26,3)	RB=1,74 [0,93; 3,33] OR=3,62 [0,99; 13,17]	>0,05 0,051	-
	[10]	64/171 (37,4)**	20/88 (22,7)**	RB=1,65 [1,09; 2,56]	< 0,05	-
Tydzień 8.	[1]	18**/35 (51,4)	11**/38 (28,9)	RB=1,78 [1,00; 3,25] OR=3,25 [1,01; 10,48]	>0,05 0,048	-
	[10]	64/171 (37,4)**	20/88 (22,7)**	RB=1,65 [1,09; 2,56]	< 0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8.				RB=1,68	< 0,05	7 [5; 21]

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
(fixed effects) Cochran Q=0,042, (df=1), p=0,838				[1,19; 2,39]		
Tydzień 12.	[1]	12**/35 (34,3)	11**/38 (28,9)	RB=1,18 [0,61; 2,32]	>0,05	-
	[10]	51/171 (29,8)**	15/88 (17,0)**	OR=2,45 [0,65; 9,25]	0,185	
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,821, (df=1), p=0,365				RB=1,55 [1,03; 2,34]	<0,05	11 [6; 848]
Wizyta końcowa	[1]	10**/35 (28,6)	10**/38 (26,3)	RB=1,09 [0,52; 2,26]	>0,05	-
				OR=1,81 [0,46; 7,04]	0,394	
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku, zaciśnięcie palców rąk lub zgięcie w stawie łokciowym (PTCP)						
Tydzień 8.	[6]	104/171 (60,8)	34/88 (38,6)	RB=1,57 [1,20; 2,13]	<0,05** <0,001*	5 [3; 11]
Tydzień 12.		68/171 (39,8)	22/88 (25,0)	RB=1,59 [1,08; 2,41]	<0,05** 0,004*	7 [4; 39]

*wartości podane w referencji, ** wartości obliczone przez Autorów analizy. FAS - ang. *full analysis set* (pacjenci zrekrutowani do badania po zmodyfikowaniu protokołu), PTCP - ang. *primary target clinical pattern*.

W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1] istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie mięśni zginaczy nadgarstka obserwowano w całym okresie obserwacji (od 2 do 20 tygodnia obserwacji). W badaniu Elovic i wsp. 2016 [6] wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie w grupie mięśni odpowiadającej za zgięcie dłoniowe w nadgarstku, zaciśnięcie palców rąk lub zgięcie w stawie łokciowym w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP), od 4. do 12. tygodnia od iniekcji.

Wyniki meta-analizy powyższych badań możliwej do przeprowadzenia dla 8. i 12. tygodnia od iniekcji, wykazały że zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów niż w ramieniu placebo:

- w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 8. i 12. tygodniu,
- w grupie mięśni zginaczy palców w 8. i 12. tygodniu,
- w grupie mięśni zginaczy łokcia w 8. tygodniu,
- w grupie mięśni nawracaczy przedramienia w 8. i 12. tygodniu.

Nie raportowano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami pod względem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie:

- w grupie mięśni zginaczy kciuka w 8. i 12. tygodniu,

- w grupie mięśni zginaczy łokcia w 12. tygodniu.

Obliczone na podstawie meta-analizy parametry NNT wskazują, że podanie toksyny botulinowej typu A zamiast placebo:

- 5 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, u jednego chorego,
- 6 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców, u jednego chorego,
- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy łokcia, u jednego chorego,
- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni nawracaczy przedramienia, u jednego chorego,

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni;

- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, u jednego chorego,
- 12 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców, u jednego chorego,
- 11 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni nawracaczy przedramienia, u jednego chorego,

w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Obliczone na podstawie wyników pojedynczych badań parametry NNT wskazują, że podanie toksyny botulinowej typu A zamiast placebo:

- 4 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka i w grupie mięśni zginaczy łokcia, u jednego chorego,
- 3 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców i w grupie mięśni zginaczy kciuka, u jednego chorego,

w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie;

- 5 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka u jednego chorego,
- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców u jednego chorego,

w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni.

Należy podkreślić, że po 8 tygodniach od iniekcji, u co najmniej 50% chorych w badaniu Kanovsky i wsp. 2009 nadal raportowano odpowiedź na leczenie we wszystkich grupach mięśni [1].

Autorzy badania referencyjnego podali, iż nie obserwowano istotnego wpływu analizowanych czynników (takich jak: wyniki w skali Ashwortha na początku badania, płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, wcześniejsze leczenie chorych oraz ośrodek kliniczny, w którym prowadzono badania) na

uzyskany wynik, dotyczący prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie [1].

Raportowana przez pacjentów mediana czasu do wystąpienia efektów działania toksyny botuliny typu A wynosiła 4 dni [95% CI: 3,0; 7,0], natomiast mediana czasu do zaniku efektu terapeutycznego 10 tygodni [95% CI: 9,0; 11,0] [1], [4]. Mediana czasu trwania efektu terapeutycznego wynosiła 12,4 tygodnia (87 dni) [2], [4].

5.1.1.2. Zmiana napięcia mięśniowego w skali Ashwortha

Głównym punktem końcowym badania Elovic i wsp. 2016 była zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) w 4. tygodniu od iniekcji. Oceny dokonywano również w 8. i 12. tygodniu. Podstawowy docelowy wzorzec kliniczny ustalany był przez lekarza w momencie rozpoczęcia badania i obejmował postać kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym. Oceny dokonywano w populacji FAS obejmującej 259 chorych zrekrutowanych po zmodyfikowaniu protokołu badania (171 chorych w grupie badanej i 88 w grupie kontrolnej) [6]. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] nie podano wartości zmian napięcia mięśniowego w skali Ashwortha.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna toksyny botuliny typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w 4., 8. i 12. tygodniu od iniekcji (populacja FAS) [6], [7], [10].

Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha	Referencja	Grupa badana Xeomin®; średnia [^] ±SE N=171	Grupa kontrolna placebo; średnia [^] ±SE N=88	WMD [95% CI]**	wartość p**
4. tydzień od iniekcji					
Podstawowy docelowy wzorzec kliniczny (PTCP)	[6], [7], [10]	-0,9±0,06 SD**=0,78	-0,5±0,08 SD**=0,75	-0,5±0,1* średnia [^] ±SE	<0,001*
				-0,4 [-0,60; -0,20]**	<0,05**
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku (zginacze nadgarstka)	[10]	-0,8±0,06 SD**=0,78	-0,5±0,08 SD**=0,75	-0,3 [-0,50; -0,10]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie palców rąk (zginacze palców)	[10]	-0,7±0,06 SD**=0,78	-0,3±0,08 SD**=0,75	-0,4 [-0,60; -0,20]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za kciuk stale schowany w dłoni (zginacze kciuka)	[10]	-0,4±0,05 SD**=0,65	-0,2±0,07 SD**=0,66	-0,2 [-0,37; -0,03]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie w stawie łokciowym (zginacze łokcia)	[10]	-0,7±0,05 SD**=0,65	-0,3±0,07 SD**=0,66	-0,4 [-0,57; -0,23]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za nawracanie przedramienia (nawracacze przedramienia)	[10]	-0,5±0,05 SD**=0,65	-0,2±0,07 SD**=0,66	-0,3 [-0,47; -0,13]	<0,05
8. tydzień od iniekcji					
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku (zginacze nadgarstka)	[10]	-0,6±0,06 SD**=0,78	-0,4±0,08 SD**=0,75	-0,2 [-0,40; -0,002]	<0,05

Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha	Referencja	Grupa badana Xeomin®; średnia $\hat{\pm}$ SE N=171	Grupa kontrolna placebo; średnia $\hat{\pm}$ SE N=88	WMD [95% CI]**	wartość p**
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie palców rąk (zginacze palców)	[10]	-0,6 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,4 \pm 0,08 SD**=0,75	-0,2 [-0,38; -0,02]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za kciuk stale schowany w dłoni (zginacze kciuka)	[10]	-0,3 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,2 \pm 0,08 SD**=0,75	-0,1 [-0,28; 0,08]	>0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie w stawie łokciowym (zginacze łokcia)	[10]	-0,6 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,3 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,3 [-0,47; -0,13]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za nawracanie przedramienia (nawracacze przedramienia)	[10]	-0,4 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,2 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,2 [-0,37; -0,03]	<0,05
12. tydzień od iniekcji					
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku (zginacze nadgarstka)	[10]	-0,3 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,1 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,2 [-0,37; -0,03]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie palców rąk (zginacze palców)	[10]	-0,3 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,1 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,2 [-0,37; -0,03]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za kciuk stale schowany w dłoni (zginacze kciuka)	[10]	-0,2 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,1 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,1 [-0,27; 0,07]	>0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie w stawie łokciowym (zginacze łokcia)	[10]	-0,4 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,2 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,2 [-0,37; -0,03]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za nawracanie przedramienia (nawracacze przedramienia)	[10]	-0,3 \pm 0,05 SD**=0,65	-0,1 \pm 0,07 SD**=0,66	-0,2 [-0,37; -0,03]	<0,05

*wartości podane w referencji, ** wartości obliczone przez Autorów analizy. $\hat{\pm}$ średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów. PTCP - ang. primary target clinical pattern; FAS - ang. full analysis set.

Wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większą redukcję początkowego wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) oraz w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, zginaczy palców, zginaczy kciuka, zginaczy łokcia oraz nawracaczy przedramienia w 4. tygodniu od iniekcji, w wyniku zastosowania toksyny botuliny typu A względem placebo. Istotna statystycznie przewaga dla analizowanego punktu końcowego utrzymywała się również w 8. i 12. tygodniu od iniekcji, dla wszystkich grup mięśni za wyjątkiem zginaczy kciuka, dla których wyniki porównania pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie zarówno w 8. jak i 12. tygodniu [6].

5.1.1.3. Ocena stopnia niesprawności w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*)

W obydwu badaniach oceniano stopień niesprawności pacjentów w skali DAS. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009, jako główny cel terapeutyczny pacjenci zwykle wybierali: ubieranie - 60 pacjentów (40,5% chorych) i pozycję kończyny - 54 pacjentów (36,5%), ponadto 30 pacjentów (20,3%) wybrało higienę, a 5 pacjentów (3,4%) ból [1]. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (odpowiedź na

leczenie) względem wartości początkowej, raportowana w badaniu Elovic i wsp. 2016 [6]. W badaniu [1] nie podano wyników liczbowych dla powyższego punktu końcowego.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna toksyny botuliny typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (populacja ITT) [4], (populacja FAS) [6].

Poprawa ≥ 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym/ czas od iniekcji	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p	NNT [95% CI]**
Tydzień 4.	[4]	33 [^] /73 (45,2)**	16 [^] /75 (21,3)**	2,12 [1,30; 3,53]	<0,05**	5 [3; 12]
	[6]	79/171 (46,2)	25/88 (28,4)	1,63 [1,14; 2,38]	<0,05** 0,007*	6 [4; 19]
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,692, (df=1), p=0,405				1,79 [1,33; 2,40]	<0,05**	5 [4; 9]

*wartości podane w referencji, ** wartości obliczone przez Autorów analizy. [^]obliczone na podstawie danych z rejestru badań klinicznych. DAS - ang. *Disability Assessment Scale*. FAS - ang. *full analysis set*.

Wyniki meta-analizy jak i poszczególnych badań wskazują, że odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości początkowej, był istotnie statystycznie wyższy ($p < 0,05$) w grupie przyjmującej Xeomin® względem pacjentów otrzymujących placebo w 4. tygodniu od iniekcji.

Obliczony w wyniku meta-analizy parametr NNT wskazuje, że podanie toksyny botuliny typu A zamiast placebo 5 pacjentom wiąże się z uzyskaniem poprawy o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości początkowej, u jednego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna toksyny botuliny typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w poszczególnych punktach czasowych (populacja FAS) [10].

Poprawa ≥ 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym/ czas od iniekcji	Referencja	Grupa badana Xeomin®; średnia [^] \pm SE N=171	Grupa kontrolna placebo; średnia [^] \pm SE N=88	WMD [95% CI]**	wartość p**
Tydzień 4.	[10]	-0,5 \pm 0,05 SD=0,65**	-0,3 \pm 0,07 SD=0,66**	-0,2 [-0,37; -0,03]	p<0,05
Tydzień 8.	[10]	-0,5 \pm 0,05 SD=0,65**	-0,3 \pm 0,07 SD=0,66**	-0,2 [-0,37; -0,03]	p<0,05
Tydzień 12.	[10]	-0,4 \pm 0,05 SD=0,65**	-0,4 \pm 0,06 SD=0,56**	0,0 [-0,16; 0,16]	p>0,05

** wartości obliczone przez Autorów analizy. DAS - ang. *Disability Assessment Scale*. FAS - ang. *full analysis set*.

W referencji [1] podano, że wykazano statystycznie istotną przewagę toksyny botuliny typu A (Xeomin®) względem placebo w założonym celu terapeutycznym w skali DAS w okresie czasu od 2. do 12. tygodnia od iniekcji leku [1]. Obliczenia przeprowadzone na podstawie wyników badania Elovic i wsp. 2016, wykazały istotną statystycznie ($p \leq 0,005$) przewagę Xeominu®

względem placebo w założonym celu terapeutycznym w skali DAS w okresie czasu od 4. do 8. tygodnia od iniekcji [10]. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 raportowano istotną statystycznie przewagę toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) nad placebo w poszczególnych domenach skali DAS: dla higieny w tygodniu 2., 4., i 8.; $p \leq 0,05$, dla ubierania w tygodniu 2.; $p = 0,003$, dla pozycji kończyny w tygodniu 2., 4., i 8.; $p \leq 0,009$, i dla bólu w tygodniu 2., 4.; $p \leq 0,042$) [1].

5.1.1.4. Ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (ang. *Carer Burden Scale*)

Autorzy badania referencyjnego [1] wykazali istotną statystycznie przewagę toksyny botulinowej typu A nad placebo w wykonywaniu takich zadań jak: wkładanie ręki do rękawa ($p = 0,021$) i higiena dłoni spastycznej kończyny ($p = 0,028$) w 4. tygodniu terapii, w populacji ITT.

5.1.1.5. Całkowita ocena terapii

Korzyści z leczenia były oceniane istotnie statystycznie lepsze przez lekarzy ($p < 0,001$), pacjentów ($p < 0,001$) i opiekunów ($p = 0,001$) w grupie przyjmującej toksynę botulinową typu A w porównaniu do grupy otrzymującej placebo [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji (populacja FAS) [6].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Xeomin®; N=171 średnia \pm SE	Grupa kontrolna placebo; N=88 średnia \pm SE	WMD [95% CI]*	wartość p*
Całkowita ocena zmian w PTCP dokonywana przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji	[6], [7], [9], [10]	1,2 \pm 0,07 SD=0,92**	0,9 \pm 0,09 SD=0,84**	0,3 \pm 0,11 średnia \pm SE	0,003
				0,3 [0,07; 0,53]**	<0,05**

*wartości podane w referencji, ** wartości obliczone przez Autorów analizy. $\hat{\wedge}$ średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów. PTCP - ang. *primary target clinical pattern*; FAS - ang. *full analysis set*.

W 4. tygodniu od iniekcji lekarze istotnie statystycznie ($p = 0,003$) lepiej oceniali całkowite zmiany (ang. *Investigator's Global Impression of Change*) w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) wynikające ze zastosowania toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo [6].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji (populacja FAS) [6].

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana Xeomin® ; N=171 n** (%)	Grupa kontrolna placebo; N=88 n** (%)	RR/RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
Całkowita ocena zmian w PTCP dokonywana przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji	-3 (bardzo duże pogorszenie)	[6]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	-2 (duże pogorszenie)		0 (0)	0 (0)	-	-	-
	-1 (minimalne pogorszenie)		1 (0,6)	1 (1,1)	RR=0,51 [0,05; 4,90]	>0,05	-
	0 (brak zmian)		39 (22,8)	31 (35,2)	RR=0,65 [0,44; 0,97]	<0,05	9 [5; 106]
	+1 (minimalna poprawa)		58 (33,9)	36 (40,9)	RB=0,83 [0,60; 1,16]	>0,05	-
	+2 (duża poprawa)		68 (39,8)	19 (21,6)	RB=1,84 [1,21; 2,89]	<0,05	6 [4; 16]
	+3 (bardzo duża poprawa)		5 (2,9)	1 (1,1)	RB=2,57 [0,41; 16,52]	>0,05	-
	≥+2 (duża lub bardzo duża poprawa)		73 (42,7)	20 (22,7)	RB=1,88 [1,26; 2,90]	<0,05 0,001*	6 [4; 13]

*wartości podane w referencji, ** wartości obliczone przez Autorów analizy, PTCP - ang. *primary target clinical pattern*; FAS - ang. *full analysis set*.

U istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów leczonych toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) niż placebo raportowano dużą lub co najmniej dużą poprawę w całkowitej ocenie zmian w PTCP dokonywanej przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek pacjentów leczonych toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) niż placebo raportował brak zmian w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Obliczone parametry NNT wskazują, że podanie toksyny botulinowy typu A zamiast placebo:

- 9 pacjentom wiąże się z brakiem zmian w całkowitej ocenie zmian w PTCP dokonywanej przez lekarza, u jednego chorego,
- 6 pacjentom wiąże się z uzyskaniem dużej poprawy lub co najmniej dużej poprawy w całkowitej ocenie zmian w PTCP dokonywanej przez lekarza, u jednego chorego,

w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

5.1.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

W badaniu Kanovsky i wsp. 2009, w analizie profilu bezpieczeństwa wzięto pod uwagę ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem jak również

poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 2% pacjentów, bez względu na ich związek z leczeniem [1]. Na stronie rejestrów badań klinicznych podano informacje na temat ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas trwania badania [4], [5]. Okres obserwacji w badaniu wyniósł do 20 tygodni.

W badaniu Elovic i wsp. 2016 [6] oceniano poszczególne zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (definiowane jako zdarzenia mogące wskazywać na rozprzestrzenianie się toksyny botuliny). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni.

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [1], [4], [6], [10].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	[1]	21/73 (28,8)	20/75 (26,7)	1,08 [0,64; 1,81]	>0,05	-
	[6], [7]	47/210 (22,4)	18/107 (16,8)	1,33 [0,83; 2,18]	>0,05	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,332, (df=1), p=0,564				1,22 [0,85; 1,74]	>0,05	-
Działania niepożądane	[1]	2/73 (2,7**)	3/75 (4**)	0,68 [0,14; 3,34]	>0,05	-
	[6]	8/210 (3,8)	2/107 (1,9)	2,04 [0,50; 8,41]	>0,05	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,843, (df=1), p=0,358				1,32 [0,43; 4,05]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Ogółem	[4]	4/73 (5,5)	1/75 (1,3)	4,11 [0,64; 27,03]	>0,05	-
	[6], [7]	7/210 (3,3)	2/107 (1,9)	1,78 [0,43; 7,49]	>0,05	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,377, (df=1), p=0,539				2,41 [0,70; 8,34]	>0,05	-
Napady padaczkowe	[4]	1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
	[6]	1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Meta-analiza Cochran Q=0,032, (df=1), p=0,859				Peto OR=5,95 [0,34; 102,62]	>0,05	-
Zawroty głowy	[4]	1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
Zapalenie tkanki łącznej		1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
Krwiak wewnętrzny		0/73 (0)	1/75 (1,3)	Peto OR=0,139 [0,003; 7,01]	>0,05	-
Niedowład		1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
Stan padaczkowy		1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
Przewlekłe zapalenie oskrzeli		1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
Nadciśnienie		1/73 (1,4)	0/75 (0)	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05	-
Niedokrwienie obwodowe**		[6]	2/210 (1,0)	0/107 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,61]	>0,05
Kolka żółciowa	1/210 (0,5)		0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	wartość p**	NNH [95% CI]**
Kamienie w pęcherzu moczowym		0/210 (0)	1/107 (0,9)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,26]	>0,05	-
Powiększenie trzustki		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Zapalenie płuc		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Rak nerki		0/210 (0)	1/107 (0,9)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,26]	>0,05	-
Infekcje dróg moczowych		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Posocznica moczopochodna		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Nieciężkie zdarzenia niepożądane						
Ból głowy	[1]	2/73 (2,7)	1/75 (1,3)	2,05 [0,27; 15,51]	>0,05	-
	[10]	1/210 (0,5)	3/107 (2,8)	0,17 [0,02; 1,17]	>0,05	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=2,226, (df=1), p=0,136				0,54 [0,14; 2,13]	>0,05	-
Hiperglikemia	[1]	3/73 (4,1)	0/75 (0)	Peto OR=7,81 [0,80; 76,27]	>0,05	-
	[10]	1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Meta-analiza Cochran Q=0,051, (df=1), p=0,821				Peto OR=6,88 [0,93; 50,69]	>0,05	-
Napady padaczkowe*	[1]	2/73 (2,7)	0/75 (0)	Peto OR=7,70 [0,48; 124,32]	>0,05	-
	[10]	5/210 (2,4)	0/107 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,80]	>0,05	-
Meta-analiza Cochran Q=0,090, (df=1), p=0,764				Peto OR=5,41 [1,15; 25,46]	<0,05	40 [19; 261]
Biegunka	[1]	2/73 (2,7)	2/75 (2,7)	1,03 [0,18; 5,71]	>0,05	-
Uraz	[1]	1/73 (1,4)	2/75 (2,7)	0,51 [0,07; 3,85]	>0,05	-
Hipercholesterolemia	[1]	2/73 (2,7)	1/75 (1,3)	2,05 [0,27; 15,51]	>0,05	-
Wymioty	[1]	0/73 (0)	2/75 (2,7)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,21]	>0,05	-
Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego	[10]	1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Wzrost wartości gamma-glutamylotransferazy	[10]	0/210 (0)	1/107 (0,9)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,26]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu						
Ogółem	[6]	7/210 (3,3)	3/107 (2,8)	1,19 [0,34; 4,17]	>0,05	-
Suchość w ustach		4/210 (1,9)	1/107 (0,9)	2,04 [0,31; 13,50]	>0,05	-
Słabość mięśni		1/210 (0,5)	1/107 (0,9)	0,51 [0,05; 4,86]	>0,05	-
Zatrzymanie moczu		1/210 (0,5)	1/107 (0,9)	0,51 [0,05; 4,86]	>0,05	-
Niewyraźne widzenie		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Bradykardia		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Zaparcia		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-
Podwójne widzenie		1/210 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,53]	>0,05	-

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Xeomin®; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	wartość p**	NNH [95% CI]**
Niedowład nerwu podjęzykowego		0/210 (0)	1/107 (0,9)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,26]	>0,05	-
Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu ogółem		4/210 (1,9)	2/107 (1,9)	1,02 [0,22; 4,72]	>0,05	-
	[1]	1/73 (1,4)	4/75 (5,3)	0,26 [0,04; 1,66]	>0,05	-
Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,982, (df=1), p=0,322				0,56 [0,16; 1,99]	>0,05	-

* występujące u pacjentów z rozpoznaną padaczką raportowaną jako choroba towarzysząca.**u obydwu chorych występowało niedokrwienie dolnej lewej kończyny niezwiązane z leczeniem.

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy toksyną botuliny typu A (Xeomin®) a placebo, w ocenie ryzyka wystąpienia: działań/zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem jak i poszczególnych, poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu ogółem jak i poszczególnych, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie toksyny botuliny typu A w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia nieciężkich napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni. Parametr NNH wyniósł 40, co oznacza, podanie toksyny botuliny typu A zamiast placebo 40 pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia nieciężkich napadów padaczkowych u jednego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni.

U 5 chorych w badaniu [1] raportowano ogółem 12 działań niepożądanych (związanych z leczeniem), do których należały: uczucie gorąca (4 przypadki), ból głowy (3 przypadki) oraz po jednym przypadku: dyzestezji (zaburzenie normalnego czucia), hipestezji (niedoczulicy), dysfagii (utrudnionego przechodzenia pokarmu z jamy ustnej do żołądka), bólu w miejscu podania i krwika w miejscu podania. Nie raportowano znaczących różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, czynności życiowych oraz badań fizykalnych i neurologicznych. Badacze ocenili tolerancję stosowanych interwencji jako dobrą lub bardzo dobrą u 96,7% wszystkich chorych bez wykazania znaczących różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tolerancji leczenia ($p = 0,77$). U żadnego z chorych nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych wobec stosowanego leku [1].

W badaniu [2] jeden pacjent z grupy placebo zmarł w trakcie trwania badania z powodu krwika wewnątrzczaszkowego, natomiast w badaniu [6] nie raportowano zgonów, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych jak również ciężkich działań niepożądanych.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX®

Nie udało się odnaleźć randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® względem innego preparatu toksyny botuliny typu A - Botoxu®, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, które pozwoliłyby na ocenę efektywności pomiędzy powyższymi lekami. Zidentyfikowano natomiast liczne badania RCT dotyczące oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Botox® względem placebo, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin®, w oparciu o dwa badania RCT oceniające efektywność kliniczną Xeomin® względem placebo (Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]).

Porównanie charakterystyki odnalezionych badań RCT przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z przyczynami włączenia/wykluczenia poszczególnych badań z porównania pośredniego.

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox®



Tabela 15. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Botoxu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
Xeomin® vs placebo						
Kanovsky i wsp. 2009 [1]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek - dawkowanie interwencji wnioskowanej zgodnie z zalecanym w ChPL Xeomin® [42]. Okres leczenia: jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: do 20 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i ramienia jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4., 8., i 12. tygodniu, skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4., 8. i 12. tygodniu, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich). 	N=148	<ul style="list-style-type: none"> możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Elovic i wsp. 2016 [6]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek - dawkowanie interwencji wnioskowanej zgodnie z zalecanym w ChPL Xeomin® [42]. Okres leczenia: jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i ramienia oraz w docelowym obrazie klinicznym (PTCP) jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 8. i 12. tygodniu (średnia i SE) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. tygodniu, skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 8. i 12. tygodniu (średnia i SE) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. tygodniu, skuteczność - całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy (ang. <i>Investigator's Global Impression of Change</i>) oceniana w 7- 	N=317 (ocenę skuteczności przeprowadzono u N=259)	<ul style="list-style-type: none"> możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
				punktowej skali i raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 4. tygodniu (średnia i SE) oraz odsetek pacjentów z pogorszeniem lub poprawą, • bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich).		
Botox® vs placebo						
Badania kwalifikujące się do porównania pośredniego Xeomin® vs Botox® w zakresie skuteczności/ bezpieczeństwa**						
Kaji i wsp. 2010 [12]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botuliny typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (200-240 lub 120-150 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców i kciuka jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 8., i 12. tygodniu (średnia i SD), • skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 8., i 12. tygodniu (średnia i SD), • skuteczność - całkowita ocena terapii (ang. <i>Clinical Global Impression</i>), dokonywana w 11-punktowej skali, raportowana w postaci danych ciągłych, <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich). 	N=109	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, • możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox®



Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
Brashear i wsp. 2002 [13]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botuliny typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (200-240 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców i kciuka jako zmiana względem wartości początkowej w 6. i 12. tygodniu (średnia i 95% CI), • skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 6. i 12. tygodniu (średnia i 95% CI), • skuteczność - ocena korzyści z leczenia podana w postaci wartości ciągłych, <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem. 	N=126	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, • bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem.
Meythaler i wsp. 2009 [14]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane, grupy skrzyżowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botuliny typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (300-400 jednostek), pacjenci w obydwu grupach objęci byli dodatkowo standardową terapią spastyczności poudarowej. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni łokcia jako zmiana względem wartości początkowej w 12. tygodniu (średnia i SD), wyniki dla mięśni nadgarstka podane dla dwóch odrębnych grup mięśni, <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena zakresu ruchów, • skuteczność - ocena jakości zdrowia, aktywności, <ul style="list-style-type: none"> • brak oceny bezpieczeństwa. 	N=21	<ul style="list-style-type: none"> • badanie z grupami skrzyżowanymi - możliwość wykorzystania danych z okresu badania sprzed <i>cross-over</i>, • możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, <ul style="list-style-type: none"> • brak oceny bezpieczeństwa.
Simpson i wsp. 1996 [15]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 9 miesięcy wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botuliny typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (75, 150 lub 300 jednostek). Okres obserwacji: 16 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni nadgarstka i łokcia jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 6. i 10. i 16. tygodniu (średnia i prawdopodobnie SD), <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena jakości zdrowia, • skuteczność - całkowita ocena terapii w 9-stopniowej skali, <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena siły chwytu, • bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań 	N=39	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, • bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem.

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
				niepożądanych ogółem.		
Childers i wsp. 2004 [16]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 6 tygodni (średnia w badaniu 25,8 miesiący) wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowy typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (90, 180 lub 360 jednostek), w przypadku utrzymywania się spastyczności dozwolona była kolejna iniekcja po co najmniej 12 tygodniach przerwy, którą otrzymało 73,6% chorych. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, autorzy zastosowali 9-punktową skalę (zmiany o 0,5 punktu zamiast standardowo stosowanych 1-punktowych zmian), skuteczność - całkowita ocena terapii raportowana w 9-stopniowej skali, podana w postaci wartości ciągłych (średnia±SD), <ul style="list-style-type: none"> skuteczność -ocena bólu, ocena stopnia niesprawności w 5-punktowej skali, skuteczność -ocena jakości życia, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich). 	N=91	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości porównania w zakresie oceny skuteczności - wyniki oceny napięcia mięśniowego raportowane w 9-punktowej MAS, wyniki całkowitej oceny terapii raportowane w innej 9-stopniowej skali, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Wolf i wsp. 2012 [17]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku lub zaciśnięcia palców rąk), po przebyciu 3-24 miesięcy wcześniej udarze mózgu. Nie podano nasilenia spastyczności w skali Ashwortha.	Toksyna botulinowy typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (do 300 jednostek). Okres obserwacji: 12-16 tygodni. Pacjenci w obydwu grupach objęci byli programem ćwiczeń terapeutycznych spastycznej kończyny.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana jako wartości średnie bez podania SD/SE/przedziału ufności, skuteczność - ocena stanu zdrowia u pacjentów po udarze, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena zakresu ruchów, skuteczność - ocena funkcji motorycznych spastycznej kończyny, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem. 	N=25	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości porównania w zakresie oceny skuteczności - wyniki oceny napięcia mięśniowego podano jako wartość średnią bez wartości SD/SE/CI, brak podania nasilenia spastyczności w skali Ashwortha w momencie włączenia pacjentów do badania, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Badania wykluczone z porównania pośredniego Xeomin® vs Botox® zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa						
Simpson i wsp. 2009 [78]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane, w trzecim	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku), po przebyciu	Toksyna botulinowy typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (do 500 jednostek). Okres obserwacji: 22-24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni nadgarstka i palców jako zmiana względem wartości początkowej w 3. i 6. tygodniu (średnia i prawdopodobnie SD) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 6. tygodniu, 	N=60	<ul style="list-style-type: none"> różna etiologia spastyczności, dawkowanie Botoxu® niezgodne z zapisami programu lekowego (maksymalnie 360

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox®



Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
	ramieniu pacjenci otrzymywali doustnie tyzanidynę	co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu lub urazowym uszkodzeniu mózgu.		<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 6. tygodniu (średnia i prawdopodobnie SD), bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem. 		jednostek), w badaniu średnia dawka wynosiła 392±139,3 jednostki, co oznacza, że część chorych otrzymywała lek w dawce 500 jednostek.
Ward i wsp. 2014 (BEST) [79]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej lub dolnej, po przebyciu co najmniej 3 miesiące lub wcześniej udarze mózgu. Nie podano nasilenia spastyczności w skali Ashwortha.	Toksyna botuliny typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (różne dawki w zależności od tego, czy dodatkowo podawano iniekcje do kończyny dolnej), możliwość dodatkowej iniekcji w 12. tygodniu. Okres obserwacji: 22-34 tygodnie. Pacjenci w obydwu grupach otrzymywali dodatkowo standardową opiekę.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli założony cel terapeutyczny w 6-punktowej, zmodyfikowanej skali opracowanej na potrzeby badania, skuteczność -ocena zakresu ruchu biernego, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich). 	N=273	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie Botoxu® niezgodne z zapisami programu lekowego (maksymalnie 360 jednostek), w badaniu podawano nawet do 800 jednostek w przypadku iniekcji zarówno do kończyn górnych jak i dolnych, brak podania nasilenia spastyczności w skali Ashwortha w momencie włączenia pacjentów do badania, brak możliwości porównania w zakresie oceny skuteczności - brak wspólnych punktów końcowych, brak wyodrębnienia wyników oceny bezpieczeństwa dla pacjentów ze spastycznością kończyny górnej.
Wissel i wsp. 2016 (BEST) [80]				<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena bólu. 		<ul style="list-style-type: none"> analiza wtórna do badania BEST, brak wspólnych punktów końcowych.

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczba badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
Cousins i wsp. 2010 [81]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci ze spastycznością kończyny górnej poddani terapii w 3 tygodnie po udarze.	Toksyna botulinowa typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (połowa lub ćwierć standardowych dawek). Okres obserwacji: 20 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena funkcji kończyny górnej, skuteczność - ocena siły mięśniowej, zakresu ruchów biernych i czynnych, skuteczność - ocena spastyczności metodą elektromiografii, brak podania wyników oceny bezpieczeństwa. 	N=30	<ul style="list-style-type: none"> brak wspólnych punktów końcowych w ocenie skuteczności, okres czasu od udaru niezgodny z zapisami programu lekowego (min. 3 miesiące), brak oceny bezpieczeństwa terapii.
de Boer i wsp. 2008 [82]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci ze spastycznym, poudarowym porażeniem połowicznym i bólem ramienia.	Toksyna botulinowa typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena bólu, skuteczność - ocena rotacji ramienia, brak podania wyników oceny bezpieczeństwa. 	N=22	<ul style="list-style-type: none"> brak wspólnych punktów końcowych w ocenie skuteczności, nie w pełni zgodna populacja [brak podania wpływu czasu od udaru, niewielkie nasilenie spastyczności (≥ 1 w skali AS), niezgodne z zapisami programu lekowego (≥ 2 w skali MAS)], brak oceny bezpieczeństwa terapii.
Jahangir i wsp. 2007 [83]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk), po przebytych co najmniej 12 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (80 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni nadgarstka i palców w 4. i 12. tygodniu (mediana i zakres międzykwartylowy), skuteczność - ocena jakości życia; skuteczność - ocena nasilenia bólu, brak podania wyników oceny bezpieczeństwa.	N=52	brak możliwości agregacji wyników oceny napięcia mięśniowego z powodu odmiennego sposobu raportowania danych, brak oceny bezpieczeństwa terapii.
Marciniak i wsp. 2012 [84]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (ramienia), po przebytych udarze mózgu (nie podano okresu czasu od udaru).	Toksyna botulinowa typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (140-200 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla poszczególnych grup mięśni ramienia, skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS (brak podania wyników dla głównego celu terapeutycznego),	N=21	brak wspólnych punktów końcowych w ocenie skuteczności, brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem.

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu podarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox®



Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
				skuteczność - ocena bólu, zakresu ruchów i nastroju, bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem.		
Richards on i wsp. 2000 [85]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci ze spastycznością kończyny dolnej i górnej trwającą ≥ 2 miesięcy, o różnej etiologii.	Toksyna botulinowa typu A (Botox®), jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, w postaci danych ciągłych, brak wyodrębnienia wyników dla kończyny górnej, brak podania wyników oceny bezpieczeństwa. 	N=52	<ul style="list-style-type: none"> różna etiologia spastyczności, brak wyodrębnienia wyników dla kończyny górnej, brak oceny bezpieczeństwa terapii.

*jeśli nie podano inaczej, nasilenie spastyczności w badaniach wynosiło co najmniej 2 punkty w skali AS/MAS. ** punkty końcowe kwalifikujące się do porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin® zostały pogrubione. AS - ang. *Ashworth Scale*, skala Ashwortha, CBS - ang. *Carer Burden Scale*, skala służąca ocenie obciążenia osób opiekujących się pacjentem, CI - przedział ufności, DAS - ang. *Disability Assessment Scale*; skala służąca ocenie stopnia niesprawności pacjentów, MAS - ang. *Modified Ashworth Scale*, zmodyfikowana skala Ashwortha. RCT - randomizowane badanie kliniczne, PGA - ang. *Physician Global Assessment*, skala służąca ocenie terapii przez lekarzy, PTCP - ang. *primary target clinical pattern*; podstawowy docelowy obraz kliniczny, PTMG - ang. *primary target muscle group*; podstawowa docelowa grupa mięśniowa, SD - odchylenie standardowe, SE - błąd standardowy.

Spośród 13 odszukanych w ramach przeglądu baz danych badań RCT dotyczących porównania efektywności klinicznej produktu leczniczego Botox® względem placebo, 6 badań spełniło kryteria włączenia do porównania pośredniego, badania: Kaji i wsp. 2010 [12], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15], Childers i wsp. 2004 [16], Wolf i wsp. 2012 [17]. Szczegółowe przyczyny wykluczenia pozostałych 7 badań z porównania pośredniego zostały przedstawione w powyższej tabeli i obejmowały m. in.:

- niezgodności z zapisami programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia pacjentów,
- niezgodności w zakresie dawkowania toksyny botuliny typu A,
- brak wspólnych punktów końcowych w ocenie skuteczności i/ lub bezpieczeństwa lub brak oceny bezpieczeństwa,
- brak wyodrębnienia wyników dla kończyny górnej,
- brak możliwości agregacji wyników z powodu odmiennego sposobu raportowania danych.

W zakresie skuteczności klinicznej porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w oparciu o badania: Kaji i wsp. 2010 [12], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15] dla wszystkich możliwych do porównania punktów końcowych. Porównanie w zakresie oceny bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania: Kaji i wsp. 2010 [12], Childers i wsp. 2004 [16], Wolf i wsp. 2012 [17], uwzględniając ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, w tym ciężkich. Badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] dotyczące porównania produktu leczniczego Xeomin® względem placebo zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim zarówno w zakresie skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa. Do wszystkich badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączono dorosłych pacjentów z poudarową (od 3 do 24 miesięcy, jedynie w badaniu Childers i wsp. 2004 [16] włączano chorych z krótszym okresem od udaru, ostatecznie jednak średni czas od udaru wynosił w badaniu 25,8 miesięcy i uznano że nie przeszkadza to w jego włączeniu do porównania bezpieczeństwa terapii) spastycznością kończyny górnej (definiowaną we wszystkich oprócz jednego badania [17] jako wyjściowy wynik w skali AS/MAS \geq 2). U wszystkich pacjentów występowała postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk/ zgięcia w stawie łokciowym. Toksynę botuliny typu A podawano w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych (w jednym z badań dozwolona była dodatkowa iniekcja – badanie to wykorzystano jedynie w ocenie bezpieczeństwa [16]), a okres obserwacji wynosił od 12 do 24 tygodni. Całkowite dawki leków stosowane w badaniach oraz dawki podawane po poszczególnych grup mięśni były zgodne z zalecanymi w ChPL Xeomin® [42] oraz ChPL Botox®/ zapisami programu lekowego, jedynie w badaniu Meythaler i wsp. 2009 [14] zakres całkowitej dozwolonej dawki (300-400 jednostek) minimalnie przekraczał zapisy programu lekowego (do 360 jednostek).

W trzech badaniach włączonych do porównania pośredniego zastosowano różne dawki produktu leczniczego Botox®: Kaji i wsp. 2010 [12] (120-150 jednostek oraz 200-240 jednostek), Simpson i wsp. 1996 [15] (75, 150 i 300 jednostek) i Childers i wsp. 2004 [16] (90, 180 i 360 jednostek).

Sugerowana w ChPL Botox® [341] dawka leku dla dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej wynosi 200-240 jednostek, w związku z czym w niniejszej analizie nie oceniano dawek znacznie niższych (75 i 90 jednostek). Zdecydowano również o nieuwzględnieniu wyników dla dawek 300 i 360 jednostek, z uwagi na fakt, że w tych grupach pacjentów w obydwu badaniach dawka leku zastosowana wobec mięśnia dwugłowego ramienia wynosiła 200 jednostek i tym samym 2-krotnie przekraczała zalecaną dla tego mięśnia dawkę uwzględnioną w programie lekowym (100 jednostek). W związku z powyższym, w ramach porównania pośredniego wykorzystano dane z dwóch powyższych badań dotyczące całkowitej dawki 150 jednostek [15] oraz 180 jednostek [16]. W przypadku badania Kaji i wsp. 2010 [12] zdecydowano o włączeniu wyników raportowanych dla dawki sugerowanej w ChPL Botox® [341] w analizowanym wskazaniu (200-240 jednostek). W odniesieniu do badania z grupami skrzyżowanymi (Meythaler i wsp. 2009 [14]) wykorzystano jedynie dane pochodzące z okresu przed *cross-over*, z uwagi na fakt, że wszystkie pozostałe badania miały charakter badań z grupami równoległymi. Poniżej podano szczegółową charakterystykę badań ostatecznie zakwalifikowanych do porównania pośredniego Xeominu® względem Botoxu®.

Tabela 16. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Botoxu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie	Populacja	Okres czasu od udaru	Nasilenie spastyczności	Dawkowanie	Okres leczenia i obserwacji	Liczebność, grupa:	
						badana	kontrolna
Xeomin®							
Kanovsky i wsp. 2009 [1]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk)	co najmniej 6 miesięcy	≥2 w skali AS	maksymalna założona dawka 400 jednostek; iniekcje podawano do wszystkich mięśni nadgarstka i palców, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: do 20 tygodni	N=73	N=75
Elovic i wsp. 2016 [6]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 3 miesiące	≥2 w skali AS	dawka 400 jednostek; iniekcje podawano do wszystkich mięśni nadgarstka, palców i łokcia z wynikiem w skali AS≥2, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12 tygodni	N=210	N=107
Botox®							
Kaji i wsp. 2010 [12]^	Dorośli pacjenci (populacja azjatycka) z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk)	co najmniej 6 miesięcy	≥2 w skali MAS	całkowita dawka 200 - 240 jednostek; po 50 jednostek toksyny botulinowy typu A/placebo do 4 mięśni nadgarstka i palców oraz opcjonalnie do 2 mięśni kciuka (po 20 jednostek)	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12 tygodni	N=51	N=26
Brashear i wsp. 2002 [13]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk)	co najmniej 6 miesięcy	≥2 w skali AS	całkowita dawka 200 - 240 jednostek; po 50 jednostek toksyny botulinowy typu A/placebo do 4 mięśni nadgarstka i palców oraz opcjonalnie do 2 mięśni kciuka (po 20 jednostek)	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12 tygodni	N=64	N=62
Meythaler i wsp. 2009 [14]^^	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 6 miesięcy	≥3 w skali AS	całkowita dawka 300 - 400 jednostek; wszyscy pacjenci otrzymali iniekcje do mięśni nadgarstka, iniekcje do mięśni łokcia otrzymali wszyscy oprócz 3 chorych, nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 24 tygodnie – badanie skrzyżowane (pacjenci otrzymywali Botox® i placebo w 12-tygodniowych odstępach czasu)	N=8 (pacjenci uwzględnieni w analizie danych)	N=10 (pacjenci uwzględnieni w analizie danych)
Simpson i wsp. 1996 [15]*	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia	co najmniej 9 miesięcy	≥2,5 w skali AS	całkowita dawka 150-300 jednostek; całkowita dawka 150 jednostek: do mięśni nadgarstka podawano: zginacz	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 16 tygodni	150 jednostek: N=9	N=10

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox®



Badanie	Populacja	Okres czasu od udaru	Nasilenie spastyczności	Dawkowanie	Okres leczenia i obserwacji	Liczebność, grupa:	
						badana	kontrolna
	dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym)			promieniowy nadgarstka (30 jednostek), zginacz łokciowy nadgarstka (20 jednostek) oraz do mięśnia dwugłowego ramienia (100 jednostek)			
Childers i wsp. 2004 [16]**	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 6 tygodni (średnia w badaniu wynosiła 25,8 miesięcy)	≥2 w skali MAS	całkowita dawka 180-360 jednostek; całkowita dawka 180 jednostek: do mięśni nadgarstka podawano: zginacz promieniowy nadgarstka (30 jednostek), zginacz łokciowy nadgarstka (20 jednostek), do 2 mięśni palców po 15 jednostek oraz do mięśnia dwugłowego ramienia (100 jednostek)	jednorazowe iniekcje domięśniowe, w przypadku utrzymywania się spastyczności dozwolona była kolejna iniekcja po co najmniej 12 tygodniach przerwy, którą otrzymało 73,6% chorych, okres obserwacji: 24 tygodnie	180 jednostek: N=23	N=26
Wolf i wsp. 2012 [17]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku lub zaciśnięcia palców rąk)	3-24 miesięcy	brak danych (zdolność do rozpoczęcia wyprostu nadgarstka o co najmniej 10° z całkowicie zgiętej pozycji, z przedramieniem obróconym wewnątrznie, aktywne zgięcie i odwodzenie ramienia o 45° i nie mniej niż -30° wyprostowanie łokcia, możliwość powtórzenia powyższych ruchów 3 razy w ciągu minuty)	całkowita dawka do 300 jednostek; iniekcje podawano do mięśni palców i nadgarstka, nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12-16 tygodni	N=12	N=13

^w niniejszej analizie uwzględniono grupę pacjentów leczonych wyższą dawką leku (200-240 jednostek).

^^ w niniejszej analizie uwzględniono wyniki pochodzące z pierwszej fazy badania cross-over (12 tygodni od jednorazowej iniekcji)

* w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawki wynoszącej 150 jednostek.

** w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawki wynoszącej 180 jednostek.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX®

W porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej uwzględniono następujące badania: dla Xeominu® Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], dla Botoxu®: Kaji i wsp. 2010 [12], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15]. Okres obserwacji w badaniach wynosił do 16 tygodni, zastosowane dawki leków były następujące: całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Botoxu® w badaniach wynosiła od 150 do 400 jednostek. Porównanie pośrednie było możliwe dla zmiennych ciągłych dotyczących zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w poszczególnych grupach mięśni oraz zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym.

W porównaniu pośrednim przeprowadzono agregację wyników dla następujących punktów czasowych od iniekcji leku:

- 4-6 tygodni (maksymalny efekt działania toksyny botuliny typu A),
- 8-10 tygodni (zmniejszający się efekt działania toksyny botuliny typu A),
- 12-16 tygodni (wygasanie efektu działania toksyny botuliny typu A).

W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] podano wyniki raportowane po 4, 8 i 12 tygodniach od iniekcji, raportowane jako wartości średnie oraz SD [1]-[5] lub SE [6]-[11] (w tym przypadku wartości SD zostały obliczone przez Autorów analizy). W badaniu Brashear i wsp. 2002 [13], wyniki raportowano dla 6. i 12. tygodnia w postaci wartości średniej i 95% CI, na podstawie których zostały obliczone wartości SD przez Autorów analizy. W badaniu Simpson i wsp. 1996 [15], wyniki raportowano dla 4., 6., 10. i 16. tygodnia, w postaci wartości średniej i prawdopodobnie wartości SD. Ponieważ w większości pozostałych badań wyniki raportowane były dla 4. tygodnia, w porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki uzyskane przez pacjentów w 4. tygodniu od iniekcji w badaniu Simpson i wsp. 1996 [15]. W badaniu Meythaler i wsp. 2009 [14] wyniki raportowano dla 12. tygodnia, natomiast w badaniu Kaji i wsp. 2010 [12] w 4., 8. i 12. tygodniu, jako wartości średnie i SD.

Ponieważ w badaniach włączonych do porównania pośredniego zmianę napięcia mięśniowego oceniano różnych skalach (5-punktowa skala Ashwortha, badania: Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15] lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha, badanie Kaji i wsp. 2010 [12]), wyniki porównania przedstawiono w postaci standaryzowanej średniej różnic (ang. *standardized mean*

difference; SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych w skali ciągłej, w sytuacji gdy w badaniach stosowano różne skale pomiarowe do oceny tego samego punktu końcowego [358]. W odniesieniu do porównania oceny niesprawności pacjentów ocenianej w tej samej skali DAS we wszystkich badaniach, wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD). W obliczeniach wartości SMD zastosowano metodę „Hedges’ adjusted g” uwzględniającą poprawkę na błąd związany z niewielkimi liczebnościami próby, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia z zastosowaniem testu Cohen’s d oraz Glass’s Δ , jak również obliczono wartości WMD z uwzględnieniem tylko tych badań, w których stosowano skalę AS (badania: Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15]).

Tabela 17. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha.

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®*
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,8±0,78** N=171 [10]	-0,5±0,75** N=88 [10]	-0,48±0,092** N=62 [13]	-1,66±0,110** N=64 [13]
			-0,48±0,67 N=26 [12]	-1,05±0,91 N=51 [12]
			-0,2±0,4 N=10 [15]	-0,8±1,0 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 3,89 [-1,16; 8,94]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12], [15]) Hedges’ adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model) Analiza wrażliwości: SMD = 3,93 [-1,15; 9,01]; p>0,05 (Cohen’s d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 4,48 [-0,13; 9,08]; p>0,05 (Glass’s Δ) (DerSimonian and Laird random effects model) WMD = 0,87 [-1,27; 3,01]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [15]) (Fixed effects inverse variance model)			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,6±0,78** N=171 [10]	-0,4±0,75** N=88 [10]	-0,35±0,60 N=24 [12]	-1,01±0,97 N=48 [12]
			-0,4±0,7 N=10 [15]	-0,2±0,7 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,25 [-0,26; 0,76]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [12], [15]) Hedges’ adjusted g (fixed effects inverse variance model) Analiza wrażliwości: SMD = 0,25 [-0,26; 0,76]; p>0,05 (Cohen’s d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,43 [-0,13; 0,99]; p>0,05 (Glass’s Δ) (fixed effects inverse variance model) WMD = -0,40 [-3,27; 2,47]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [15]) (fixed effects inverse variance model)			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,31±0,087** N=62 [13]	-1,07±0,117** N=64 [13]

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®*
		placebo	placebo	
			-0,20±0,41 N=25 [12]	-0,83±0,84 N=47 [12]
			-0,4±1,1 N=10 [15]	0,0±0,7 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 2,27 [-1,75; 6,29]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12], [15]) Hedges' adjusted g (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 2,28 [-1,76; 6,33]; p>0,05 (Cohen's d) (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>) SMD = 2,93 [-0,95; 6,80]; p>0,05 (Glass's Δ) (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>) WMD = 0,55 [-1,29; 2,38]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [15]) (<i>fixed effects inverse variance model</i>)</p>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni palców				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,7±0,78** N=171 [10]	-0,3±0,75** N=88 [10]	-0,37±0,66 N=26 [12]	-0,92±0,82 N=51 [12]
			-0,32±0,092** N=62 [13]	-1,34±0,135** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 4,19 [-3,69; 12,08]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 4,22 [-3,71; 12,15]; p>0,05 (Cohen's d) (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>) SMD = 5,38 [-4,67; 15,43]; p>0,05 (Glass's Δ) (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>) WMD = 1,26 [-0,88; 3,40]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) (<i>fixed effects inverse variance model</i>)</p>			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,6±0,65** N=171 [10]	-0,4±0,75** N=88 [10]	-0,35±0,76 N=24 [12]	-0,86±0,79 N=48 [12]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,36 [-0,21; 0,92]; p>0,05 Hedges' adjusted g (<i>fixed effects inverse variance model</i>)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,36 [-0,20; 0,93]; p>0,05 (Cohen's d) (<i>fixed effects inverse variance model</i>) SMD = 0,40 [-0,18; 0,99]; p>0,05 (Glass's Δ) (<i>fixed effects inverse variance model</i>)</p>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,26±0,60 N=25 [12]	-0,67±0,71 N=47 [12]
			-0,12±0,061** N=62 [13]	-0,78±0,138** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 3,04 [-2,37; 8,45]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 3,06 [-2,38; 8,50]; p>0,05 (Cohen's d) (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>) SMD = 5,40 [-4,53; 15,34]; p>0,05 (Glass's Δ) (<i>DerSimonian and Laird random effects model</i>) WMD = 0,46 [-1,38; 2,30]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) (<i>fixed effects inverse variance model</i>)</p>			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®*
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni kciuka				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	-0,37±0,63 N=23 [12]	-0,66±0,54 N=44 [12]
			-0,62±0,171** N=62 [13]	-1,31±0,166** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 1,98 [-1,53; 5,48]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 1,99 [-1,54; 5,52]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 1,93 [-1,58; 5,44]; p>0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model) WMD = 0,49 [-1,38; 2,36]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) (fixed effects inverse variance model)</p>			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,75** N=88 [10]	-0,12±0,42 N=21 [12]	-0,60±0,57 N=42 [12]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,76 [0,15; 1,36]; p<0,05 Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,77 [0,16; 1,37]; p<0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 1,01 [0,33; 1,69]; p<0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,2±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	0,02±0,36 N=22 [12]	-0,30±0,55 N=41 [12]
			-0,31±0,156** N=62 [13]	-0,92±0,181** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 1,96 [-0,94; 4,85]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 1,97 [-0,94; 4,88]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 2,24 [-0,74; 5,21]; p>0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model) WMD = 0,51 [-1,37; 2,39]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) (fixed effects inverse variance model)</p>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS mięśni łokcia				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,7±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,3±0,5 N=10 [15]	-0,6±0,5 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	<p>WMD = -0,10 [-2,38; 2,18], p>0,05 (fixed effects inverse variance model)</p>			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,6±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,4±0,7 N=10 [15]	-0,6±0,5 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	<p>WMD = -0,10 [-2,58; 2,38]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)</p>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	0,00±0,47 N=10 [14]	-0,63±0,53 N=8 [14]

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®*
		placebo	placebo	
			-0,5±0,5 N=10 [15]	-0,2±0,4 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	WMD = -0,08 [-2,12; 1,96]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			

* całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Botoxu® w badaniach wynosiła od 150 do 400 jednostek.
** wartości obliczone przez Autorów analizy. AS – skala Ashwortha, MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha, SMD - standaryzowana średnia różnic.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botulinowy typu A (Xeominu® względem Botoxu®), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego poudarowej spastyczności kończyny górnej. Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Botoxu® w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, palców i mięśni łokcia, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 16. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni kciuka w okresie 4-6 i 12-16 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 8-10 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni kciuka raportowano istotną statystycznie (p<0,05) przewagę toksyny botulinowy typu A w postaci Botoxu® nad Xeominem®. Wyniki wszystkich analiz wrażliwości potwierdzają zależności obliczone w ramach analizy podstawowej.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowy typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS, w założonym celu terapeutycznym.

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®*
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,5±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,31±0,087** N=62 [13]	-0,94±0,112** N=64 [13]
			-0,31±0,62 N=26 [12]	-0,82±0,75 N=50 [12]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,43 [-1,41; 2,26]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
8 tygodni; średnia±SD	-0,5±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,38±0,65 N=24 [12]	-0,79±0,77 N=48 [12]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,21 [-2,47; 2,89]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,4±0,56** N=88 [10]	-0,46±0,110** N=62 [13]	-0,88±0,125** N=64 [13]
			-0,32±0,56 N=25 [12]	-0,70±0,69 N=47 [12]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,42 [-1,29; 2,13]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			

* całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Botoxu® w badaniach wynosiła od 150 do 400 jednostek.
** wartości obliczone przez Autorów analizy. DAS - ang. Disability Assessment Scale. WMD - średnia ważona różnic.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botulinowy typu A (Xeominu® względem Botoxu®), w zakresie redukcji niesprawności chorych

ocenianej w skali DAS. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Botoxu® w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji).

5.2.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX®

W porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa uwzględniono następujące badania: dla Xeominu® Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], natomiast dla Botoxu®: Kaji i wsp. 2010 [12], Childers i wsp. 2004 [16], Wolf i wsp. 2012 [17]. Okres obserwacji w badaniach wynosił do 24 tygodni, zastosowane dawki leków były następujące: całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Botoxu® w badaniach wynosiła od 180 do 360 jednostek. W porównaniu pośrednim uwzględniono ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, w tym ciężkich. W badaniu Kaji i wsp. 2010 [12], w którym oceniano 2 różne dawki Botoxu® i uwzględniono dwie grupy kontrolne otrzymujące placebo (osobną dla wyższej i niższej dawki), wyniki oceny bezpieczeństwa podano zbiorczo dla dwóch grup placebo. W badaniu Childers i wsp. 2004 [16], dozwolona była kolejna iniekcja leku/placebo po co najmniej 12 tygodniach przerwy, którą otrzymało 73,6% chorych.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ryzyko wystąpienia zdarzeń/działania niepożądanych (w tym ciężkich).

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®
		placebo	placebo	
Zdarzenia niepożądane – n/N (%)	21/73 (28,8) [1]	20/75 (26,7) [1]	21/37 (57) [12]	24/51 (47) [12]
	47/210 (22,4) [6], [7]	18/107 (16,8) [6], [7]	17/26 [16]	20/23 [16]
			3/13 (23) [17]	5/12 (42) [17]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,07 [0,69; 1,64]; $p > 0,05$ [fixed effects inverse variance model]			
Działania niepożądane – n/N (%)	2/73 (2,7**) [1]	3/75 (4**) [1]	3/37 (8) [12]	2/51 (4) [12]
	8/210 (3,8) [6]	2/107 (1,9) [6]	0/26 [16]	2/23 [16]
			0/13 (0) [17]	1/12 (8,3)** [17]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,11 [0,19; 6,58]; $p > 0,05$ [fixed effects inverse variance model]			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n/N (%)	4/73 (5,5) [4]	1/75 (1,3) [4]	1/37 (3) [12]	4/51 (8) [12]

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox®
		placebo	placebo	
	7/210 (3,3) [6], [7]	2/107 (1,9) [6], [7]	3/26 [16]	6/23 [16]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,98 [0,18; 5,21]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			

* całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Botoxu® w badaniach wynosiła od 180 do 360 jednostek.
** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ wynik raportowany dla obydwu grup placebo łącznie.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa dwóch różnych preparatów toksyny botulinowy typu A (Xeominu® względem Botoxu®). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Botoxu® w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni.

5.2.3. OGRANICZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO PRODUKTU LECZNICZEGO XEOMIN® WZGLĘDEM PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX®

- w badaniach zastosowano różne skale do oceny napięcia mięśniowego (5-punktowa skala Ashwortha lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha), dlatego w celu porównania różnic pomiędzy grupami zastosowano standaryzowaną średnią różnic (SMD),
- podstawowym ograniczeniem przeprowadzonych porównań jest zastosowanie metody SMD, ponieważ metoda ta może się sprawdzać jedynie jeżeli różnice w skalach są niezbyt duże (co było spełnione) i wyniki tych skal mają rozkład normalny (w przypadku danych kategorycznych jest to trudne do spełnienia). Wszystkie zmienne (wartości punktów końcowych) uwzględnione w analizach powinny podlegać rozkładowi normalnemu, co w przypadku analizowanych punktów końcowych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest spełnione (z uwagi na porównywanie wartości zmian w ocenianym punkcie czasowym względem wartości początkowej oraz niewielkie liczebności w niektórych badaniach) i stąd bardzo ograniczona wiarygodność porównań pośrednich wykonanych z zastosowaniem SMD, jednak należy zauważyć, że była to jedyna dostępna metoda porównania ze sobą różnych preparatów toksyny botulinowy typu A, dodatkowo została wzmocniona analizami wrażliwości,
- rozbieżność w zakresie stosowanych dawek Botoxu® w badaniach (od 150 do 400 jednostek), zakres ten jednak jest zgodny z zalecanym (wykluczono wyniki dla dawek przekraczających zalecane w programie lekowym analizowane w badaniach Simpson i wsp. 1996 [15] i Childers i wsp. 2004 [16]),
- w badaniu Meythaler i wsp. 2009 [14] nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni, a zakres całkowitej dozwolonej dawki (300-400 jednostek) minimalnie przekraczał zapisy programu lekowego (do 360 jednostek),
- badanie Meythaler i wsp. 2009 [14] miało charakter badania z grupami skrzyżowanymi dlatego w niniejszej analizie wykorzystano jedynie dane pochodzące z okresu przed *cross-*

over,

- istniały niewielkie różnice w punktach czasowych od iniekcji, dla których raportowano wyniki (4. lub 6. tydzień), (8. lub 10. tydzień), (12. lub 16. tydzień), jednak powyższe przedziały czasowe odpowiadają: najwyższemu, umiarkowanemu i zanikającemu efektowi działania toksyny botuliny typu A,
- część wyników dla badań dotyczących porównania Xeominu® względem placebo została przedstawiona na stronie rejestru badań klinicznych [4], [10],
- w części badań wartości średnie podano wraz z wartością SE lub 95%CI, które zostały przeliczone przez Autorów analizy na wartości SD,
- w niektórych porównaniach pośrednich istniały rozbieżności w liczebności porównywanych grup, wykazano też heterogeniczność włączonych wyników wymagającą zastosowania modelu efektów losowych (*random effects*),
- w badaniu Kaji i wsp. 2010 [12], wyniki oceny bezpieczeństwa podano zbiorczo dla dwóch grup placebo,
- w badaniu Childers i wsp. 2004 [16], dozwolona była kolejna iniekcja leku/placebo po co najmniej 12 tygodniach przerwy, którą otrzymało 73,6% chorych,
- do badania Childers i wsp. 2004 [16] włączano chorych z krótszym okresem od udaru, ostatecznie jednak średni czas od udaru wynosił w badaniu 25,8 miesięcy i uznano że nie przeszkadza to we włączeniu badania do porównania bezpieczeństwa terapii,
- okres obserwacji w badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wynosił od 12 do 24 tygodni,
- w badaniu Simpson i wsp. 1996 [15] nie zdefiniowano w opisie pod tabelą raportującą wyniki czy podane wartości dotyczą odchylenia standardowego (SD), jednak zarówno wartości jak i sposób raportowania danych w tekście sugeruje, że podano wartości SD,
- w badaniu Wolf i wsp. 2012 [17] nie podano nasilenia spastyczności w skali Ashwortha w momencie włączenia pacjentów do badania, jednak nie miało to znaczącego wpływu na wyniki, ponieważ badanie to zostało wykorzystane jedynie w odniesieniu do porównania profilu bezpieczeństwa terapii,
- w badaniu Wolf i wsp. 2012 [17] nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni,
- badanie Kaji i wsp. 2010 [12] przeprowadzono w populacji azjatyckiej,
- liczebności pacjentów w badaniach: Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15] i Wolf i wsp. 2012 [17] były niewielkie i wynosiły około 10 pacjentów, dodatkowo w niektórych z włączonych badań pacjenci objęci byli programami terapeutycznymi lub mogli stosować inne terapie antyspastyczne, jednak każda dozwolona forma terapii stosowana była zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych, stąd efekt dodatkowego leczenia nie wpływał na raportowane wyniki porównania względem grup kontrolnych, mógł jednak mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego.

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT®

Nie udało się odnaleźć randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® względem innego preparatu toksyny botuliny typu A - Dysportu®, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, które pozwoliłyby na ocenę efektywności pomiędzy powyższymi lekami. Zidentyfikowano natomiast liczne badania RCT dotyczące oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Dysportu® względem placebo, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin®, w oparciu o dwa badania RCT oceniające efektywność kliniczną Xeomin® względem placebo (Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]).

Porównanie charakterystyki odnalezionych badań RCT przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z przyczynami włączenia/wykluczenia poszczególnych badań z porównania pośredniego.

Tabela 20. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Dysportu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
Xeomin® vs placebo						
Kanovsky i wsp. 2009 [1]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek - dawkowanie interwencji wnioskowanej zgodnie z zalecanym w ChPL Xeomin® [42]. Okres leczenia: jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: do 20 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i ramienia jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4., 8., i 12. tygodniu, skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4., 8. i 12. tygodniu, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich). 	N=148	<ul style="list-style-type: none"> możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Elovic i wsp. 2016 [6]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek - dawkowanie interwencji wnioskowanej zgodnie z zalecanym w ChPL Xeomin® [42]. Okres leczenia: jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i ramienia oraz w docelowym obrazie klinicznym (PTCP) jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 8. i 12. tygodniu (średnia i SE) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. tygodniu, skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 4. 8. i 12. tygodniu (średnia i SE) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. tygodniu, skuteczność - całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy (ang. <i>Investigator's Global Impression of Change</i>) oceniana w 7- 	N=317 (ocenę skuteczności przeprowadzono u N=259)	<ul style="list-style-type: none"> możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
				<p>punktowej skali i raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 4. tygodniu (średnia i SE) oraz odsetek pacjentów z pogorszeniem lub poprawą,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń/działań niepożądanych ogółem (w tym ciężkich). 		
Dysport® vs placebo						
Badania kwalifikujące się do porównania pośredniego Xeomin® vs Dysport® w zakresie skuteczności/ bezpieczeństwa**						
Gracies i wsp. 2015 [18]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową lub pourazową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (500-1000 jednostek). Okres obserwacji: 12 (opcjonalnie 24) tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców, łokcia i ramienia oraz w pierwotnej docelowej grupie mięśni (PTMG) jako zmiana względem wartości początkowej w 4. i 12. tygodniu (średnia i SD) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w docelowym obrazie klinicznym, • skuteczność - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej w 4. tygodniu (średnia i SD) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. i 12. tygodniu, <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy (ang. <i>Physician Global Assessment</i>; PGA), oceniana w 9-punktowej skali, • ocena jakości życia, • bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych (w tym ciężkich) ogółem. 	N=243	<ul style="list-style-type: none"> • różna etiologia spastyczności, jednak u ponad 90% chorych spastyczność poudarowa, • możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, • możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
O'Dell i wsp. 2018 [19]				<ul style="list-style-type: none"> • analiza wpływu dawki leku na obserwowane efekty. 		<ul style="list-style-type: none"> • analiza wtórna do badania [18], brak zbieżnych punktów końcowych.

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport®



Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczba badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
Marciniak i wsp. 2017 [20]				<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych toksyną botuliny typu A. 		<ul style="list-style-type: none"> analiza wtórna do badania [18], w subpopulacji pacjentów.
Hesse i wsp. 1998 [21]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane. Badanie 4-ramienne (BTX-A vs placebo), w 2 pozostałych grupach pacjenci dodatkowo otrzymywali elektrostymulację.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebytych w okresie 6-12 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botuliny typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (1000 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni palców, łokcia i nadgarstka jako wartość w 2., 6. i 12. tygodniu (średnia i SD), <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena pozycji kończyny, skuteczność - ocena stopnia niesprawności pacjentów, brak podania wyników dla głównego celu terapeutycznego, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena bólu, bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa. 	N=24	<ul style="list-style-type: none"> możliwość porównania w zakresie oceny skuteczności, brak podania liczbowych wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa.
Bakheit i wsp. 2001 [22]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebytych co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botuliny typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (1000 jednostek). Okres obserwacji: 16 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców i łokcia jako zmiana względem wartości początkowej w całym okresie 16 tygodni (średnia i SE) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. tygodniu dla wszystkich stawów łącznie, skuteczność - ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena bólu, skuteczność - całkowita ocena terapii oceniana w 5-punktowej skali, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. 	N=59	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości porównania w zakresie oceny skuteczności – brak jednakowo definiowanych punktów końcowych, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Bakheit i wsp.	Badanie RCT,	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny	Toksyna botuliny typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - podanie wyników skali MAS, w postaci odsetka pacjentów raportujących poprawę 	N=83	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości porównania w zakresie

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
2000 [23]	podwójnie zamaskowane.	górną (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udaru mózgu.	domięśniowe (500, 1000 lub 1500 jednostek). Okres obserwacji: 16 tygodni.	w skali MAS dla wszystkich stawów zbiorczo oraz w postaci danych ciągłych mierzących nasilenie korzyści dla poszczególnych stawów, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena zakresu ruchów i bólu, skuteczność - ocena ogólnego funkcjonowania, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. 		oceny skuteczności – brak jednakowo definiowanych punktów końcowych, <ul style="list-style-type: none"> możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
McCrory i wsp. 2009 [24]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botulinu typu A (Dysport®), dwie iniekcje domięśniowe w momencie rozpoczęcia badania i 12. tygodniu (w zakresie skuteczności podano wyniki po 1. iniekcji) (750-1000 jednostek). Okres obserwacji: 24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla wszystkich mięśni łącznie jako zmiana względem wartości początkowej w 8. i 20. tygodniu (średnia i SD), skuteczność - ocena jakości życia, ocena bólu i depresji, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena założonych celów, skuteczność - całkowita ocena korzyści z terapii oceniana w 5-punktowej skali, skuteczność – ocena obciążenia opiekunów, raportowana w postaci danych ciągłych, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych ogółem. 	N=96	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości agregacji wyników oceny napięcia mięśniowego z powodu braku wyodrębnienia danych dla poszczególnych grup mięśni, możliwość porównania w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Turner-Stokes i wsp. 2010 [25]				<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena założonych celów. 		analiza wtórna do badania [24], brak wspólnych punktów końcowych.
Suputtita da i wsp. 2005 [26]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii. Na podstawie informacji z charakterystyki początkowej pacjentów u: 96% chorych przyczyną był udar, okres czasu od udaru wynosił 6-12 miesięcy a nasilenie spastyczności wynosiło 4 punkty w skali MAS u	Toksyna botulinu typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (350, 500 lub 1000 jednostek). Okres obserwacji: 24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla wszystkich grup mięśni jako wartość w 4., 8., 16., i 24. tygodniu (średnia) oraz jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu dla wszystkich stawów łącznie, skuteczność - ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena bólu, bezpieczeństwo - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. 	N=50	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości porównania w zakresie oceny skuteczności - wyniki oceny napięcia mięśniowego podano jako wartość średnią bez wartości SD/SE/CI lub jako odpowiedź na leczenie dla wszystkich stawów łącznie, możliwość porównania

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport®



Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
		100% chorych.				w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
Badania wykluczone z porównania pośredniego Xeomin® vs Dysport® zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa						
Kong i wsp. 2007 [86]	RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (ramienia i łokcia) po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (500 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana dla mięśni łokcia i ramienia jako zmiana względem wartości początkowej w 4., 8. i 12. tygodniu (mediana i zakres międzykwartylowy), skuteczność - ocena zakresu ruchów, skuteczność - ocena bólu, bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. 	N=17	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości agregacji wyników oceny napięcia mięśniowego z powodu odmiennego sposobu raportowania danych, brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem.
Rosales i wsp. 2018 (ONTIME)	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu do 3 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (500 jednostek). Okres obserwacji: 28 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS raportowana w postaci danych ciągłych, skuteczność - całkowita ocena korzyści z terapii oceniana w 5-punktowej skali, ocena profilu bezpieczeństwa. 	N=42	<ul style="list-style-type: none"> okres czasu od udaru niezgodny z zapisami programu lekowego (min. 3 miesiące).
Rosales i wsp. 2012 (ABCDE-S) [88]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu do 3 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (500 jednostek). Okres obserwacji: 24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS raportowana w postaci danych ciągłych, skuteczność - ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania, skuteczność - ocena bólu, ocena profilu bezpieczeństwa. 	M=163	<ul style="list-style-type: none"> okres czasu od udaru niezgodny z zapisami programu lekowego (min. 3 miesiące), nasilenie spastyczności ($\geq 1+$ w skali MAS) niezgodne z zapisami programu lekowego (≥ 2 w skali MAS).
Prazeres i wsp. 2018 [89]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci w wieku 50-70 lat z poudarową spastycznością kończyny górnej (nie podano postaci	Toksyna botulinowa typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe, nie podano dawki leku.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS dla łokcia i nadgarstka w postaci danych ciągłych (średnia, SD) po 3., 6. i 9. miesiącach, skuteczność - ocena funkcji motorycznych w skali 	N=40	<ul style="list-style-type: none"> brak podania zastosowanej dawki toksyny botulinowej typu A, brak oceny

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniene punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
	ane.	klinicznej), po przebytych w okresie 1-5 lat wcześniej udarze mózgu.	Okres obserwacji: 9 miesięcy. Dodatkowo pacjenci w obydwu grupach objęci byli programem fizjoterapii.	Fugl-Meyer, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena chodu pacjentów, brak podania wyników oceny bezpieczeństwa. 		bezpieczeństwa terapii.
Shaw i wsp. 2010/2011 (BoTULUS) [90], [91]	Badanie RCT, otwarte.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia w stawie łokciowym i/lub spastycznością ręki, nadgarstka lub ramienia), po przebytych co najmniej 1 miesiąc wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe, co 3 miesiące (do 1000 jednostek). Okres obserwacji: do 12 miesięcy. Pacjenci objęci byli dodatkowo 4-tygodniowym programem rehabilitacji.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS raportowana w postaci danych ciągłych po 1., 3. i 12. miesiącach, skuteczność - ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena bólu, skuteczność – ocena jakości życia, ocena profilu bezpieczeństwa. 	N=333	<ul style="list-style-type: none"> okres czasu od udaru niezgodny z zapisami programu lekowego (min. 3 miesiące), brak zamaskowania próby.
Smith i wsp. 2000 [92]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebytych co najmniej 12 miesięcy wcześniej udarze mózgu lub urazowym uszkodzeniu mózgu. Nie podano nasilenia spastyczności w skali Ashwortha.	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (500, 1000 lub 1500 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni nadgarstka, palców i łokcia jako zmiana względem wartości początkowej w 6. tygodniu (mediana, zakres), skuteczność - całkowita ocena terapii oceniana w 3-punktowej skali, podana w postaci danych ciągłych, brak podania liczbowych wyników oceny bezpieczeństwa. 	N=21	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości agregacji wyników oceny napięcia mięśniowego z powodu odmiennego sposobu raportowania danych, <ul style="list-style-type: none"> różna etiologia spastyczności, brak podania nasilenia spastyczności w skali Ashwortha, brak podania liczbowych wyników oceny bezpieczeństwa.
Bhakta i wsp. 2000 [93]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym), po przebytych co najmniej 6 miesięcy wcześniej udarze mózgu.	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (1000 jednostek). Okres obserwacji: 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni palców i łokcia jako zmiana względem wartości początkowej w 2., 6., i 12. tygodniu (mediana i zakres międzykwartylowy), skuteczność - ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali ang. <i>Carer Burden Scale</i> (CBS) raportowana jako zmiana względem 	N=40	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości agregacji wyników oceny napięcia mięśniowego z powodu odmiennego sposobu raportowania danych, brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport®



Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
Bhakta i wsp. 2008 [94]				wartości początkowej w 2., 6., 12. tygodniu (mediana, zakres międzykwartyłowy), <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena zakresu ruchów i bólu, <ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena siły mięśniowej, skuteczność - ocena stopnia niesprawności w 5-punktowej skali podana w postaci danych ciągłych (mediana i zakres międzykwartyłowy), bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem. 		zdarzeń/działań niepożądanych ogółem.
				<ul style="list-style-type: none"> ocena siły mięśniowej, ocena wpływu funkcjonowania kończyny górnej na codzienne czynności. 		<ul style="list-style-type: none"> analiza wtórna do badania [86], brak wspólnych punktów końcowych.
Marco i wsp. 2007 [95]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (ramienia), po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udaru mózgu.	Toksyna botulinowa typu A (Dysport®), podawana metodą infiltracji (500 jednostek). Okres obserwacji: 6 miesięcy. Dodatkowo pacjenci w obydwu grupach leczenia przez 6 tygodni przezskórną elektryczną stymulacją nerwów.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni ramienia jako wartość w 4. i 12. tygodniu (średnia i SD), skuteczność - ocena zakresu ruchów i bólu, bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem. 	N=31	<ul style="list-style-type: none"> odmienny sposób podania toksyny botulinowej typu A (metodą infiltracji), pacjenci dodatkowo leczeni przezskórną elektryczną stymulacją nerwów, brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem.
Yelnik i wsp. 2007 [96]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci z porażeniem połowicznym i poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia w stawie łokciowym i spastyczność ramienia), po przebyciu wcześniej udaru mózgu (włączano pacjentów bez względu na okres czasu od udaru).	Toksyna botulinowa typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe. Okres obserwacji: 4 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w postaci odsetka pacjentów raportujących poprawę w skali MAS dla wszystkich stawów zbiorczo, skuteczność - ocena zakresu ruchów i bólu, bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. 	N=20	<ul style="list-style-type: none"> nie w pełni zgodna populacja [brak podania upływu czasu od udaru, niewielkie nasilenie spastyczności (≥ 1 w skali MAS), niezgodne z zapisami programu lekowego (≥ 2 w skali MAS)], bardzo krótki okres obserwacji (4 tygodnie), sposób raportowania

Badanie kliniczne	Rodzaj badania	Populacja*	Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Liczebność badanej populacji	Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa
						wyników uniemożliwia przeprowadzenia porównania pośredniego, • brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem.
Lam i wsp. 2012 [97]	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane.	Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej.	Toksyna botulinu typu A (Dysport®), jednorazowe iniekcje domięśniowe (1000 jednostek). Okres obserwacji: 24 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana dla mięśni ramienia, łokcia i palców jako zmiana względem wartości początkowej w 6. i 24. tygodniu (średnia i SD), • skuteczność - ocena zakresu ruchów i bólu, • skuteczność - ocena założonych celów, • bezpieczeństwo - brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem. 	N=55	<ul style="list-style-type: none"> • brak podania przyczyny spastyczności, • pacjenci opieki długoterminowej, • brak podania liczbowych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem.

*jeśli nie podano inaczej, nasilenie spastyczności w badaniach wynosiło co najmniej 2 punkty w skali AS/MAS. ** punkty końcowe kwalifikujące się do porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin® zostały pogrubione. AS - ang. *Ashworth Scale*, skala Ashwortha, CBS - ang. *Carer Burden Scale*, skala służąca ocenie obciążenia osób opiekujących się pacjentem, CI - przedział ufności, DAS - ang. *Disability Assessment Scale*; skala służąca ocenie stopnia niesprawności pacjentów, MAS - ang. *Modified Ashworth Scale*, zmodyfikowana skala Ashwortha. RCT - randomizowane badanie kliniczne, PGA - ang. *Physician Global Assessment*; skala służąca ocenie terapii przez lekarzy, PTCP - ang. *primary target clinical pattern*; podstawowy docelowy obraz kliniczny, PTMG - ang. *primary target muscle group*, podstawowa docelowa grupa mięśniowa, SD - odchylenie standardowe, SE - błąd standardowy.

Spośród 16 odszukanych w ramach przeglądu baz danych badań RCT dotyczących porównania efektywności klinicznej produktu leczniczego Dysport® względem placebo, 6 badań spełniło kryteria włączenia do porównania pośredniego, badania: Gracies i wsp. 2015 [18], Hesse i wsp. 1998 [21], Bakheit i wsp. 2001 [22], Bakheit i wsp. 2000 [23], McCrory i wsp. 2009 [24], Suputtitada i wsp. 2005 [26].

Szczegółowe przyczyny wykluczenia pozostałych 10 badań z porównania pośredniego zostały przedstawione w powyższej tabeli i obejmowały m. in.:

- niezgodności z zapisami programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia pacjentów,
- niezgodności w zakresie dawkowania toksyny botuliny typu A,
- brak podania zastosowanej dawki toksyny botuliny typu A,
- brak wspólnych punktów końcowych w ocenie skuteczności i/ lub bezpieczeństwa lub brak oceny bezpieczeństwa,
- brak podania przyczyny spasty czności,
- brak możliwości agregacji wyników z powodu odmiennego sposobu raportowania danych.

W zakresie skuteczności klinicznej porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w oparciu o badania: Gracies i wsp. 2015 [18], Hesse i wsp. 1998 [21] w oparciu o wszystkie możliwe do porównania punkty końcowe. Porównanie w zakresie oceny bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania: Gracies i wsp. 2015 [18], Bakheit i wsp. 2001 [22], Bakheit i wsp. 2000 [23], McCrory i wsp. 2009 [24], Suputtitada i wsp. 2005 [26], uwzględniając ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, w tym ciężkich. Badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] dotyczące produktu leczniczego Xeomin® względem placebo zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim zarówno w zakresie skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa. Do wszystkich badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączono dorosłych pacjentów z poudarową (od 3 do 12 miesięcy) spasty cznością kończyny górnej (definiowaną we wszystkich badaniach jako wynik w skali AS/MAS \geq 2, uwzględniając charakterystykę początkową w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26] początkowy wynik u pacjentów w skali MAS wynosił 4). W badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26] podano, że rekrutowano chorych z różną etiologią spasty czności, jednak u 96% chorych miała ona charakter spasty czności poudarowej. U wszystkich pacjentów występowała postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk/ zgięcia w stawie łokciowym. Toksynę botuliny typu A podawano w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych (w jednym z badań zastosowano 2 serie iniekcji – badanie to wykorzystano jedynie w ocenie bezpieczeństwa [24]-[25]), a okres obserwacji wynosił od 12 do 24 tygodni. W badaniach stosowano różne dawki produktu leczniczego Dysport® - od 350 do 1500 jednostek. Z uwagi na zapisy programu lekowego (maksymalna dawka całkowita 1100 jednostek) oraz zalecenia w ChPL Dysport® [342] gdzie sugerowane dawki podawane w poudarowej spasty czności kończyny górnej wynoszą 500-1000 jednostek, w niniejszej analizie uwzględniono porównanie Xeominu® z dwoma dawkami Dysportu®:

500 oraz 1000 jednostek. Tym samym, całkowite dawki leków jak i dawki podawane do poszczególnych grup mięśni w ramionach badań uwzględnionych w niniejszej analizie były zgodne z zalecanymi w ChPL Xeomin® [42] oraz ChPL Dysport® [342]/ zapisami programu lekowego. Jedynie w badaniach Gracies i wsp. 2015 [18] i Hesse i wsp. 1998 [21], dawki leków podawane do poszczególnych mięśni nieznacznie przekraczały zapisy programu lekowego, jednak całkowita dawka leku była zgodna z zalecaną. Podobnie, w badaniach Bakheit i wsp. 2000 [23] i w grupie 500 jednostek w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26], zastosowano nieco niższe od zalecanych w programie lekowym [360], dawki toksyny botuliny typu A, podawane do mięśni nadgarstka i palców (75 jednostek zamiast zalecanych 100). Poniżej podano szczegółową charakterystykę badań ostatecznie zakwalifikowanych do porównania pośredniego Xeominu® względem Dysportu®.

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport®



Tabela 21. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeomin® względem Dysportu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie	Populacja	Okres czasu od udaru	Nasilenie spastyczności	Dawkowanie	Okres leczenia i obserwacji	Liczebność, grupa:	
						badana	kontrolna
Xeomin®							
Kanovsky i wsp. 2009 [1]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk)	co najmniej 6 miesięcy	≥2 w skali AS	maksymalna założona dawka 400 jednostek; iniekcje podawano do wszystkich mięśni nadgarstka i palców, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: do 20 tygodni	N=73	N=75
Elovic i wsp. 2016 [6]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 3 miesiące	≥2 w skali AS	dawka 400 jednostek; iniekcje podawano do wszystkich mięśni nadgarstka, palców i łokcia z wynikiem w skali AS≥2, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12 tygodni	N=210	N=107
Dysport®							
Gracies i wsp. 2015 [18]	Dorośli pacjenci z poudarową lub pourazową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 6 miesięcy	≥2 w skali MAS	całkowita dawka 500 lub 1000 jednostek; iniekcje podawano do mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśniętych palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym, grupa mięśni z najwyższym wynikiem w skali MAS traktowana była jako podstawowa docelowa grupa mięśniowa (ang. <i>primary target muscle group</i> ; PTMG), dodatkowo iniekcje podawano do co najmniej 2 dodatkowych mięśni łokcia, nadgarstka, palców lub ramienia. Średnie±SD dawki leku w grupie całkowitej dawki 500 i 1000 jednostek wynosiły odpowiednio: dla mięśni łokcia: 271,2±60,3 oraz 520,0±100,5 jednostek, dla mięśni nadgarstka: 200±0 oraz 391,7±28,9 jednostek, dla mięśni palców: 200±0 oraz 402,0±32,2 jednostek	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12 (opcjonalnie 24) tygodni.	500 jednostek N=81 1000 jednostek N=81	N=81
Hesse i wsp. 1998 [21]^	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia	6-12 miesięcy	≥3 w skali MAS	całkowita dawka 1000 jednostek; podawano po 250 jednostek toksyny botulinowej typu A/placebo do mięśnia	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 12 tygodni	N=6	N=6

Badanie	Populacja	Okres czasu od udaru	Nasilenie spastyczności	Dawkowanie	Okres leczenia i obserwacji	Liczebność, grupa:	
						badana	kontrolna
	dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym)			dwugłowego ramienia i mięśnia ramiennego oraz po 125 jednostek do mięśnia zginacza palców powierzchownego, zginacza palców głębokiego oraz zginacza nadgarstka promieniowego i łokciowego			
Bakheit i wsp. 2001 [22]	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 3 miesiące	≥2 w skali MAS	całkowita dawka 1000 jednostek; podawano 300-400 jednostek toksyny botuliny typu A/placebo do mięśnia dwugłowego ramienia, 150-250 jednostek do mięśnia zginacza palców powierzchownego, oraz po 150 jednostek do zginacza palców głębokiego oraz zginacza nadgarstka promieniowego i łokciowego	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 16 tygodni	N=27	N=32
Bakheit i wsp. 2000 [23]^	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 3 miesiące	≥2 w skali MAS	całkowita dawka 500 lub 1000 jednostek; całkowita dawka 500 jednostek: po 75 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 200 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia; w grupie 1000 jednostek dawki leków podawane do poszczególnych mięśni były 2-krotnie wyższe	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 16 tygodni	500 jednostek N=22 1000 jednostek N=22	N=19
McCrory i wsp. 2009 [24]-[25]	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym)	co najmniej 6 miesięcy	≥2 w skali MAS	całkowita dawka 750-1000 jednostek (500-1000 jednostek podczas 2. iniekcji); podawano po 150 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka i zginacz łokciowy nadgarstka, 200 jednostek do mięśnia zginacza powierzchownego palców, 150 do mięśnia zginacza głębokiego palców, 300 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia oraz 100 jednostek do zginacza kciuka	2 iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 24 tygodnie	N=54	N=42
Suputtitada i wsp. 2005 [26]*	Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii – u 96% chorych	6-12 miesięcy (na podstawie	4 w skali MAS (na podstawie charakterystyki	całkowita dawka 500 lub 1000 jednostek; całkowita dawka 500 jednostek: po 75 jednostek do następujących mięśni:	jednorazowe iniekcje domięśniowe, okres obserwacji: 24 tygodnie	500 jednostek N=15	N=15

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport®



Badanie	Populacja	Okres czasu od udaru	Nasilenie spastyczności	Dawkowanie	Okres leczenia i obserwacji	Liczebność, grupa:	
						badana	kontrolna
	poudarową	charakterystyki wyjściowej pacjentów)	wyjściowej pacjentów)	zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 200 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia; w grupie 1000 jednostek dawki leków podawane do poszczególnych mięśni były 2-krotnie wyższe		1000 jednostek N=5	

^w niniejszej analizie uwzględniono tylko grupy nie otrzymujące dodatkowo elektrostymulacji w badaniu.

^^ w niniejszej analizie nie uwzględniono grupy przyjmującej 1500 jednostek, ponieważ dawkowanie to było niezgodne z zapisami programu lekowego.

* w niniejszej analizie nie uwzględniono grupy przyjmującej 350 jednostek, ponieważ dawkowanie to było niższe od zalecanego w ChPL Dysport® [342].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT®

W porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej uwzględniono następujące badania: dla Xeominu® Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], natomiast dla Dysportu®: Gracies i wsp. 2015 [18], Hesse i wsp. 1998 [21]. Okres obserwacji w badaniach wynosił do 24 tygodni, zastosowane dawki leków były następujące: całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Dysportu® w badaniach wynosiła od 500 lub 1000 jednostek. Porównanie pośrednie było możliwe dla zmiennych ciągłych dotyczących zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w poszczególnych grupach mięśni oraz zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, jak również dla danych dychotomicznych: redukcji o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (odpowiedź na leczenie).

W porównaniu pośrednim przeprowadzono agregację wyników dla następujących punktów czasowych od iniekcji leku:

- 4-6 tygodni (maksymalny efekt działania toksyny botuliny typu A),
- 12 tygodni (wygasanie efektu działania toksyny botuliny typu A).

W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] oraz Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] podano wyniki raportowane po 4, 8 i 12 tygodniach od iniekcji, raportowane jako wartości średnie oraz SD [1]-[5] lub SE [6]-[11] (w tym przypadku wartości SD zostały obliczone przez Autorów analizy).

W badaniu Gracies i wsp. 2015 [18], wyniki dotyczące zmiany w skali MAS względem wartości początkowej raportowano dla 4. i 12. tygodnia w postaci wartości średniej i SD oraz w postaci odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie. W badaniu Hesse i wsp. 1998 [21], wyniki podano jako wartości oceny w zmodyfikowanej skali Ashwortha w poszczególnych punktach czasowych, wartości zmian wraz z SD zostały obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. W dwóch badaniach oceniano złożony punkt końcowy: zmianę względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (ang. *primary target clinical pattern*; PTCP) / podstawowej docelowej grupie mięśniowej (ang. *primary target muscle group*; PTMG) [6]-[11], [18], jednak definicja powyższych punktów końcowych w badaniach nie była wystarczająca żeby założyć, że te punkty końcowe były zbieżne i przeprowadzić dla nich porównanie pośrednie.

Ponieważ w badaniach włączonych do badania pośredniego zmianę napięcia mięśniowego oceniano w

różnych skalach (5-punktowa skala Ashwortha, badania: Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha, badania: Gracies i wsp. 2015 [18], Hesse i wsp. 1998 [21]), wyniki porównania przedstawiono w postaci standaryzowanej średniej różnic (ang. *standardized mean difference*; SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych w skali ciągłej, w sytuacji gdy w badaniach stosowano różne skale pomiarowe do oceny tego samego punktu końcowego [358]. W odniesieniu do porównania oceny niesprawności pacjentów ocenianej w tej samej skali DAS we wszystkich badaniach, wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej ważonej różnic (ang. *weighted mean difference*; WMD). W obliczeniach wartości SMD zastosowano metodę „Hedges’ adjusted g” uwzględniającą poprawkę na błąd związany z niewielkimi liczebnościami próby, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia z zastosowaniem testu Cohen’s d oraz Glass’s Δ.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha.

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport®/ dawka
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,8±0,78** N=171 [10]	-0,5±0,75** N=88 [10]	-0,2±0,6 N=79 [18]	500U -1,3±1,2 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,76 [0,34; 1,19]; p<0,05 Hedges’ adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model) Analiza wrażliwości: SMD = 0,77 [0,34; 1,19]; p<0,05 (Cohen’s d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 1,43 [0,93; 1,93]; p<0,05 (Glass’s Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)			
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,8±0,78** N=171 [10]	-0,5±0,75** N=88 [10]	-0,2±0,6 N=79 [18]	1000U -1,5±1,1 N=79 [18]
			-0,33±0,378 N=6 [21]**	1000U -0,34±0,566 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,46 [-0,97; 1,88]; p>0,05 Hedges’ adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model) Analiza wrażliwości: SMD = 0,46 [-0,97; 1,89]; p>0,05 (Cohen’s d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 0,76 [-1,35; 2,87]; p>0,05 (Glass’s Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)			
12 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,4±0,9 N=79 [18]	500U -0,7±1,0 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,01 [-0,40; 0,41]; p>0,05 Hedges’ adjusted g (fixed effects inverse variance model) Analiza wrażliwości: SMD = 0,01 [-0,40; 0,41]; p>0,05 (Cohen’s d)			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport®/ dawka
		placebo	placebo	
	<i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = 0,03 [-0,38; 0,44]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,4±0,9 N=79 [18]	1000U -0,8±1,1 N=79 [18]
			-0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -0,17±0,60 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,06 [-0,33; 0,46]; p>0,05 Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,06 [-0,33; 0,46]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = 0,11 [-0,29; 0,51]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni palców				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,7±0,78** N=171 [10]	-0,3±0,75** N=88 [10]	-0,3±0,7 N=79 [18]	500U -0,9±0,9 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,22 [-0,19; 0,64]; p>0,05 Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,22 [-0,19; 0,64]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = 0,32 [-0,11; 0,76]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,7±0,78** N=171 [10]	-0,3±0,75** N=88 [10]	-0,3±0,7 N=79 [18]	1000U -1,1±1,1 N=79 [18]
			-0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -0,67±0,689 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,34 [-0,07; 0,75]; p>0,05 Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,35 [-0,06; 0,76]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 0,61 [0,17; 1,05]; p<0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,1±0,7 N=79 [18]	500U -0,3±0,6 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,00 [-0,41; 0,41]; p>0,05 Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,00 [-0,40; 0,41]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = -0,02 [-0,43; 0,39]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,1±0,7 N=79 [18]	1000U -0,5±1,0 N=79 [18]

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport®/ dawka
		placebo	placebo	
			0,17±0,398 N=6 [21]**	1000U -0,5±0,638 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,20 [-0,20; 0,60]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,20 [-0,20; 0,61]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,32 [-0,09; 0,73]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni łokcia				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,7±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,6 N=79 [18]	500U -1,0±1,0 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,35 [-0,07; 0,77]; p>0,05 Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,36 [-0,06; 0,78]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 0,73 [0,26; 0,19]; p<0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,7±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,6 N=79 [18] 0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -1,1±1,0 N=79 [18] 1000U -0,5±0,689 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,47 [0,06; 0,89]; p<0,05 Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,48 [0,07; 0,90]; p<0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 0,89 [0,43; 1,36]; p<0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,7 N=79 [18]	500U -0,6±0,8 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,22 [-0,18; 0,63]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,23 [-0,18; 0,63]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,27 [-0,15; 0,68]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,7 N=79 [18] 0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -0,6±0,9 N=79 [18] 1000U -0,17±0,704 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,19 [-0,21; 0,59]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p>			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport®/ dawka
		placebo	placebo	
		Analiza wrażliwości: SMD = 0,19 [-0,21; 0,59]; p>0,05 (Cohen's d) (<i>fixed effects inverse variance model</i>) SMD = 0,28 [-0,13; 0,69]; p>0,05 (Glass's Δ) (<i>fixed effects inverse variance model</i>)		

* całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. AS – skala Ashwortha, MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha, SMD - standaryzowana średnia różnic.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botuliny typu A (Xeominu® względem Dysportu®), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego dla większości poszczególnych grup mięśni w poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Dysportu® w dawce 1000 jednostek, w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka i palców, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni łokcia w okresie 12 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 4-6 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni łokcia raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botuliny typu A w postaci Dysportu® nad Xeominem®.

Nie wykazano również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Dysportu® w dawce 500 jednostek, w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców i łokcia, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni nadgarstka w okresie 12 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 4 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni nadgarstka raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botuliny typu A w postaci Dysportu® nad Xeominem®.

Wyniki analiz wrażliwości dla ocenianego punktu końcowego pokrywają się z wynikami analizy podstawowej, za wyjątkiem wykazania różnicy na korzyść Dysportu® w odniesieniu do zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4-6. tygodniu od iniekcji (dawka Dysportu® 1000 jednostek) oraz w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4. tygodniu od iniekcji (dawka Dysportu® 500 jednostek) z wykorzystaniem testu Glass's Δ.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym.

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport®/dawka
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,5±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,5±0,7 N=79 [18]	500U -0,7±0,8 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,00 [-2,76; 2,76]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
4 tygodnie; średnia±SD	-0,5±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,5±0,7 N=79 [18]	1000U -0,7±0,7 N=79 [18]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,00 [-2,66; 2,66]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,4±0,56** N=88 [10]	-0,4±0,7 N=79 [18]	500U -0,5±0,7 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,10 [-2,47; 2,67]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,4±0,56** N=88 [10]	-0,4±0,7 N=79 [18]	1000U -0,6±0,6 N=79 [18]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,20 [-2,27; 2,67]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
Redukcja o ≥1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym				
4 tygodnie; n/N (%)	33 [^] /73 (45,2)** [4]	16 [^] /75 (21,3)** [4]	31/79 (39,2) [18]	500U 40/80 (50,0) [18]
	79/171 (46,2) [6]	25/88 (28,4) [6]		
Wynik porównania pośredniego	RR=1,40 [0,88; 2,22]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			
4 tygodnie; n/N (%)	33 [^] /73 (45,2)** [4]	16 [^] /75 (21,3)** [4]	31/79 (39,2) [18]	1000U 49/79 (62,0) [18]
	79/171 (46,2) [6]	25/88 (28,4) [6]		
Wynik porównania pośredniego	RR=1,13 [0,73; 1,75]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			

* całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. DAS - ang. *Disability Assessment Scale*. WMD - średnia ważona różnic.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeominu® względem Dysportu®), w zakresie redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS. Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Dysportu® w dawce 500 i 1000 jednostek, w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), jak również w odsetku pacjentów raportujących

redukcję o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 4. tygodniu od iniekcji.

5.3.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINY TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) STOSOWANEJ W LECZENIU POUДАРOWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ, W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT®

W porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa uwzględniono następujące badania: dla Xeominu® Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], natomiast dla Dysportu®: Gracies i wsp. 2015 [18], Bakheit i wsp. 2001 [22], Bakheit i wsp. 2000 [23], McCrory i wsp. 2009 [24], Suputtitada i wsp. 2005 [26]. Okres obserwacji w badaniach wynosił do 24 tygodni, zastosowane dawki leków były następujące: całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek, całkowita dawka Dysportu® w badaniach wynosiła od 500 lub 1000 jednostek. W porównaniu pośrednim uwzględniono ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, w tym ciężkich. W badaniu McCrory i wsp. 2009 [24]-[25] pacjenci otrzymywali 2 iniekcje leku w 12-tygodniowym odstępie.

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botuliny typu A (Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ryzyko wystąpienia zdarzeń/działania niepożądanych (w tym ciężkich).

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport®/dawka
		placebo	placebo	
Zdarzenia niepożądane – n/N (%)	21/73 (28,8) [1]	20/75 (26,7) [1]	21/81 (26) [18]	500U 36/81 (44) [18]
	47/210 (22,4) [6], [7]	18/107 (16,8) [6], [7]	8/19 (42,1) [23]	500U 13/22 (59,1) [23]
			4/15 (23,7) [26]	500U 1/15 (6,7) [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,79 [0,48; 1,31]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Zdarzenia niepożądane – n/N (%)	21/73 (28,8) [1]	20/75 (26,7) [1]	21/81 (26) [18]	1000U 34/81 (42) [18]
	47/210 (22,4) [6], [7]	18/107 (16,8) [6], [7]	20/32 [22]	1000U 16/27 (18,2)** [22]
			8/19 (42,1) [23]	1000U 4/22 (59,1) [23]
			26**/42 (62) [24]	750-1000U^ 36**/54 (67) [24]
			4/15 (26,7) [26]	1000U 5/5 (100) [26]

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin®	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport® / dawka
		placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego	RR=1,03 [0,68; 1,55]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Działania niepożądane – n/N (%)	2/73 (2,7**) [1]	3/75 (4**) [1]	2/81 (2) [18]	500U 6/81 (7) [18]
	8/210 (3,8) [6]	2/107 (1,9) [6]	0/15 (0) [26]	500U 0/15 (0) [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,50 [0,08; 3,18]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Działania niepożądane – n/N (%)	2/73 (2,7**) [1]	3/75 (4**) [1]	2/81 (2) [18]	1000U 7/81 (9) [18]
	8/210 (3,8) [6]	2/107 (1,9) [6]	4**/42 (9,5) [24]	750-1000U [^] 3**/54 (5,5) [24]
			0/15 (0) [26]	1000U 5/5 (100) [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,64 [0,14; 2,90]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n/N (%)	4/73 (5,5) [4]	1/75 (1,3) [4]	3/81 (4) [18]	500U 3/81 (4) [18]
	7/210 (3,3) [6], [7]	2/107 (1,9) [6], [7]		
Wynik porównania pośredniego	RR=2,37 [0,32; 17,77]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n/N (%)	4/73 (5,5) [4]	1/75 (1,3) [4]	3/81 (4) [18]	1000U 3/81 (4) [18]
	7/210 (3,3) [6], [7]	2/107 (1,9) [6], [7]		
Wynik porównania pośredniego	RR=2,37 [0,32; 17,77]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			

* całkowita dawka Xeominu® w badaniach wynosiła do 400 jednostek. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^dawka zastosowana podczas 1. podania leku, podczas drugiej iniekcji dawka wynosiła 500-1000 jednostek.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeominu® względem Dysportu®). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu® względem Dysportu® w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni.

5.3.3. OGRANICZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO PRODUKTU LECZNICZEGO XEOMIN® WZGLĘDEM PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT®

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- w badaniach zastosowano różne skale do oceny napięcia mięśniowego (5-punktowa skala Ashwortha lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha), dlatego w celu porównania różnic pomiędzy grupami zastosowano standaryzowaną średnią różnic (SMD),
- podstawowym ograniczeniem przeprowadzonych porównań jest zastosowanie metody SMD, ponieważ metoda ta może się sprawdzać jedynie jeżeli różnice w skalach są niezbyt duże (co było spełnione) i wyniki tych skal mają rozkład normalny (w przypadku danych kategorycznych jest to trudne do spełnienia). Wszystkie zmienne (wartości punktów końcowych) uwzględnione w analizach powinny podlegać rozkładowi normalnemu, co w przypadku analizowanych punktów końcowych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest spełnione (z uwagi na porównywanie wartości zmian w ocenianym punkcie czasowym względem wartości początkowej oraz niewielkie liczebności w niektórych badaniach) i stąd bardzo ograniczona wiarygodność porównań pośrednich wykonanych z zastosowaniem SMD, jednak należy zauważyć, że była to jedyna dostępna metoda porównania ze sobą różnych preparatów toksyny botuliny typu A, dodatkowo została wzmocniona analizami wrażliwości,
- istniały niewielkie różnice w punktach czasowych od iniekcji, dla których raportowano wyniki (4. lub 6. tydzień), jednak okres od 4-6 tygodnia jest czasem największego efektu terapeutycznego toksyny botuliny typu A,
- część wyników dla badań dotyczących porównania Xeominu® względem placebo została przedstawiona na stronie rejestru badań klinicznych [4], [10],
- okres obserwacji w badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wynosił od 12 do 24 tygodni,
- liczebności pacjentów w badaniach: Hesse i wsp. 1998 [21], Suputtitada i wsp. 2005 [26] były niewielkie i wynosiły od 6 do 15 pacjentów, dodatkowo w niektórych z włączonych badań pacjenci objęci byli programami terapeutycznymi lub mogli stosować inne terapie antyspastyczne, jednak każda dozwolona forma terapii stosowana była zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych, stąd efekt dodatkowego leczenia nie wpływał na raportowane wyniki porównania względem grup kontrolnych, mógł jednak mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego,
- w niektórych porównaniach pośrednich istniały rozbieżności w liczebności porównywanych grup, wykazano też heterogeniczność włączonych wyników wymagającą zastosowania modelu efektów losowych (*random effects*),
- w badaniu Hesse i wsp. 1998 [21] uwzględniono 2 dodatkowe grupy, toksyny botuliny typu A i placebo, otrzymujące dodatkowo elektrostymulację – z uwagi na dodatkową zastosowaną interwencję nieuwzględnione w niniejszej analizie, dodatków w badaniu tym pacjenci objęci byli programem fizjoterapeutycznym, co mogło zwiększać efektywność stosowania Dysportu®,
- w badaniu Hesse i wsp. 1998 [21] wyniki oceny napięcia mięśniowego podano jako wartość w 6. i 12. tygodniu, na podstawie tych danych Autorzy analizy obliczyli wartości zmian w powyższych punktach końcowych,
- w badaniu Gracies i wsp. 2015 [18], w grupie 1000 jednostek, średnie dawki podawane do mięśni

nadgarstka i palców nieznacznie przekraczały zalecane w programie lekowym (wartości średnie były zgodne – 400 jednostek, odchylenia standardowe wynosiły około 30 jednostek),

- w badaniu Bakheit i wsp. 2001 [22], dozwolona dawka leku podawana do mięśnia zginacza palców powierzchownego nieco przekraczała zalecaną w programie lekowym (200 jednostek),
- w badaniach Bakheit i wsp. 2000 [23] i w grupie 500 jednostek w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26], zastosowano nieco niższe od zalecanych w programie lekowym [360], dawki toksyny botuliny typu A, podawane do mięśni nadgarstka i palców (75 jednostek zamiast zalecanych 100),
- w badaniu McCrory i wsp. 2009 [24]-[25] pacjenci otrzymywali 2 iniekcje leku w 12-tygodniowym odstępie, jednak wyniki tego badania zostały uwzględnione jedynie w ocenie bezpieczeństwa,
- do badania Suputtitada i wsp. 2005 [26] włączono chorych ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii i nie podano kryterium nasilenia spastyczności, jednak uwzględniając informacje zawarte w charakterystyce początkowej pacjentów, u 96% chorych przyczyną był udar, a nasilenie spastyczności wynosiło 4 punkty w skali MAS u 100% chorych,
- badanie Suputtitada i wsp. 2005 [26] przeprowadzone zostało w populacji azjatyckiej, włączano do niego pacjentów w wieku od 15 lat, jednak ostatecznie żaden z chorych nie był w wieku poniżej 35 lat.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. OMÓWIENIE BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania o niższej wiarygodności, w których toksynę botuliny typu A (Xeomin®) oceniano w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej:

- badanie randomizowane, opisane w postaci doniesienia konferencyjnego, porównujące toksynę botuliny typu A (Xeomin®) względem konwencjonalnych preparatów toksyny botuliny typu A (nie podano jakich) w populacji 9 pacjentów (z uwagi na brak licznych informacji dotyczących metodyki badania np. rodzaju toksyny botuliny typu A w grupie kontrolnej oraz bardzo niewielką liczebność grupy wiarygodność badania [27] pomimo randomizacji uznano jako średnią,
- nierandomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną, w którym toksynę botuliny typu A (Xeomin®) porównywano z konwencjonalną terapią (doustne leki przeciwspastyczne, fizjoterapia i terapia zajęciowa) [28],
- 2 prospektywne badania bez grupy kontrolnej [29]-[32], [33]-[37], stanowiące przedłużone fazy otwarte randomizowanych badań klinicznych opisanych w rozdziale 5.1.
- 2 prospektywne badania bez grupy kontrolnej [38]-[39], w tym jedno opisane jedynie w postaci abstraktów [40]-[41].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.3 i 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z tych badań

zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym na bardzo małej liczbie próbie (N=9), opisanym jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy toksyną botuliny typu A (Xeomin®) i konwencjonalnymi preparatami toksyny botuliny typu A (nie podano ich rodzaju), w redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w zmodyfikowanej skali Ashwortha [27].

W nierandomizowanym badaniu z grupą kontrolną przeprowadzonym w populacji 218 pacjentów, zastosowanie toksyny botuliny typu A (Xeomin®) wraz z rehabilitacją i doustnym leczeniem prowadziło do uzyskania znacznie korzystniejszych efektów leczenia w porównaniu z konwencjonalnymi metodami terapii spastyczności. Skuteczność zastosowanej terapii była stabilna w okresie roku przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wyniki badania sugerują, że leczenie toksyną botuliny typu A (Xeomin®) powinno być traktowane jako leczenie z wyboru w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej [28].

W fazach otwartych (OLEX Period) badań, pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej, którzy ukończyli fazy podwójnie zamaskowane badań RCT otrzymywali wielokrotne serie iniekcji toksyną botuliny typu A (Xeomin®) [29]-[32], [33]-[37]. Do badania [29]-[32] włączono 145 pacjentów, otrzymujących do 5 serii iniekcji leku w maksymalnej dawce do 400 jednostek. Przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami wynosiły co najmniej 12 tygodni, a okres obserwacji wynosił 48-69 tygodni. Do badania [33]-[37] włączono 296 pacjentów, otrzymujących 3 serie iniekcji leku w dawce 400 jednostek. Przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami wynosiły 12 tygodni, a okres obserwacji wynosił 36 tygodni.

W obydwu badaniach, w każdej z ocenianych grup mięśniowych i po każdej serii iniekcji raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) wyższy odsetek chorych u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dotycząca redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha, w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia [29]-[32], [33]-[37]. Zmniejszenie napięcia mięśniowego w momencie zakończenia badania (około 20 tygodni od ostatniej iniekcji) względem początku fazy otwartej badania było nadal obserwowane u 37,5% chorych ze zgięciem dłoniowym w nadgarstku ($p < 0,0001$), u 32,8% ze zgięciem palców ($p = 0,0003$), u 36% ze zgięciem w stawie łokciowym ($p = 0,0002$), u 26,6% z kciukiem stale schowanym w dłoń ($p = 0,47$) i u 47,5% ze spastycznością nawracaczy przedramienia ($p < 0,0001$) [29]-[32]. Średnie zmiany w ocenie niesprawności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego były istotne statystycznie ($p < 0,05$) po każdej serii iniekcji toksyny botuliny typu A (Xeomin®) [29]-[32], [33]-[37]. W ocenie opiekunów w skali „*Carer Burden Scale*”, podczas końcowej

wizyty względem rozpoczęcia leczenia toksyną botuliny typu A (Xeomin®), znaczącą poprawę obserwowano w zakresie: higieny dłoni (53,7%; $p < 0,0001$), obcinania paznokci (52,0%; $p < 0,0001$), higieny pachy (44,6%; $p = 0,0023$), wkładania ręki do rękawa (50,9%; $p < 0,0001$) i nakładania usztywniacza na spastyczną kończynę (57%; $p = 0,1484$) [34]. U ponad 85% chorych wykazano co najmniej minimalną poprawę w zakresie całkowitej oceny zmian przeprowadzanej przez lekarza, pacjenta lub opiekuna podczas każdego cyklu podań [33]. Od 19,7% do 33,3% chorych uzyskało istotną statystycznie poprawę ($p < 0,01$) w zakresie każdego z ocenianych parametrów skali EQ-5D, za wyjątkiem ruchliwości, ocenianą podczas wizyty końcowej względem czasu sprzed rozpoczęcia leczenia [36]. Profil bezpieczeństwa długotrwałego (okres obserwacji do 69 tygodni) stosowania toksyny botuliny typu A (Xeomin®) był korzystny, większość występujących zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i występowała podczas 2 pierwszych serii podań [29]-[32], [33]-[37]. W badaniu [27]-[32] nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu leкови u żadnego z pacjentów.

W prospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej, w których okres leczenia i obserwacji wynosił 12 miesięcy, wykazano, że długotrwałe leczenie toksyną botuliny typu A (Xeomin®) prowadziło do znamiennej redukcji napięcia mięśniowego, częstości skurczów i niesprawności pacjentów, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii [38]-[39]. Wśród chorych z długotrwałe utrzymującą się poudarową spastycznością kończyny górnej, stosowanie toksyny botuliny typu A (Xeomin®) wraz ze standardowym programem terapii rehabilitacyjnej prowadziło do zmniejszenia napięcia mięśniowego, zmniejszenia niesprawności chorych i zwiększenia zakresu ruchów, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa [40]-[41].

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności wskazują na utrzymującą się skuteczność leczenia toksyną botuliny typu A (Xeomin®) podczas wielokrotnych podań leku oraz korzystny profil bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania tej terapii, w analizowanej populacji, sugerując, że zastosowanie toksyny botuliny typu A (Xeomin®) powinno być traktowane jako leczenie z wyboru w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA XEOMIN® (TOKSYNA BOTULINY TYPU A)

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowy typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa Xeominu® w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu poszukiwano danych z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowy typu A) [42]

Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Działania niepożądane mogą być związane z substancją czynną, procedurą wstrzyknięcia lub jednym i drugim.

Działania niepożądane niezależne od wskazań:

Działania niepożądane związane z podaniem produktu

W związku z samym wstrzyknięciem może wystąpić miejscowy ból, stan zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwihak, krwawienie i/lub siniak.

Ból i/lub niepokój związany z ukłuciem może prowadzić do reakcji wazowagalnych, włącznie z przejściowym objawowym niedociśnieniem, nudnościami, szumem w uszach oraz omdleniem.

Działania niepożądane substancji z grupy toksyn botulinowych typu A

Miejscowe osłabienie mięśni jest jednym z występujących działań farmakologicznych toksyny botulinowej typu A.

Rozprzestrzenianie się toksyny

Bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane występujące w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania, wywołujące objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach).

Reakcje nadwrażliwości

Rzadko zgłaszano ciężkie i (lub) nagłe reakcje nadwrażliwości obejmujące wstrząs anafilaktyczny, chorobę posurowiczą, pokrzywkę, obrzęk tkanek miękkich i duszność. Niektóre z tych reakcji odnotowano po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi czynnikami, które mogą wywołać podobne reakcje.

Działania niepożądane zależne od wskazań

Kurczowy kręć szyi

Leczenie kurczowego kręć szyi może spowodować zaburzenia połykania o różnym stopniu nasilenia z ryzykiem zachłystnięcia się, które mogą wymagać interwencji lekarza. Zaburzenia połykania mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu, choć opisano jeden przypadek utrzymywania się zaburzeń połykania przez pięć miesięcy.

Działania niepożądane na podstawie doświadczenia klinicznego

Poniżej podano częstość działań niepożądanych dla poszczególnych wskazań na podstawie doświadczenia klinicznego. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kurcz powiek

Zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeomin®:

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, porażenie nerwu twarzowego.

Zaburzenia oka

Bardzo często: opadanie powieki, zespół suchego oka.

Często: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, nasilone łzawienie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie mięśni.

Kurczowy kręć szyi

Zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeomin®:

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, stan przedomdleniowy, zawroty głowy.

Niezbyt często: zaburzenia mowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: dysfonia, duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia połykania.

Często: suchość w jamie ustnej, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierna potliwość.

Niezbyt często: wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból szyi, osłabienie mięśni, ból mięśni, skurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, astenia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: infekcje górnych dróg oddechowych.

Spastyczność kończyny górnej

Zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeomin®:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, zaburzenia czucia, niedoczulica.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej.

Niezbyt często: zaburzenia połykania, nudności.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, ból kończyn, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: astenia.

Częstość nieznaną: ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Od czasu wprowadzenia produktu do obrotu odnotowano objawy grypopodobne i reakcje nadwrażliwości, takie jak opuchlizna, obrzęk (również w miejscach odległych od miejsca wstrzyknięcia), rumień, świąd, wysypka (lokalna i uogólniona) i duszność.

Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Zwiększona dawka neurotoksyny botulinowej typu A może wywołać wyraźne porażenie nerwowo-mięśniowe poza miejscem wstrzyknięcia, dając szereg objawów. Objawy przedawkowania mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy, porażenie mięśni oddechowych lub zaburzenia połykania, które mogą spowodować zachłystowe zapalenie płuc.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. miastenia gravis, zespół Lamberta-Eatona).

Infekcja lub stan zapalny w miejscu planowanego wstrzyknięcia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Przed zastosowaniem produktu Xeomin® lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych. Należy zachować ostrożność, aby nie doszło do wstrzyknięcia produktu Xeomin® do naczynia krwionośnego. W leczeniu dystonii szyjnej oraz spastyczności należy zachować ostrożność przy wstrzykiwaniu produktu Xeomin® w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna, szczyty płuc lub przełyk.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Xeomin®:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia układu krzepnięcia,
- jeśli pacjent przyjmuje produkty przeciwzakrzepowe lub substancje, które mogą mieć działanie przeciwzakrzepowe.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki jednorazowej produktu Xeomin®.

Pacjenci uprzednio nieaktywni lub prowadzący siedzący tryb życia powinni być nakłaniani do stopniowego zwiększania swojej aktywności po wstrzyknięciu produktu Xeomin®.

Działanie terapeutyczne neurotoksyny botulinowej typu A może się zwiększać lub zmniejszać po kolejnych wstrzyknięciach. Możliwe przyczyny zmian skutków klinicznych to różne techniki sporządzania roztworu, zastosowane odstępy między wstrzyknięciami, ostrzykiwane mięśnie i

zmieniająca się w nieznacznym stopniu aktywność neurotoksyny wynikająca z zastosowanej procedury badań biologicznych lub wtórny brak odpowiedzi na leczenie.

Miejscowe i ogólne efekty rozprzestrzeniania się toksyny

Działania niepożądane mogą być skutkiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A w nieprawidłowym miejscu, co tymczasowo paraliżuje pobliskie grupy mięśni. Duże dawki mogą spowodować paraliż mięśni znacznie oddalonych od miejsca wstrzyknięcia produktu.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być związane z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej typu A do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia. Niektóre z nich mogą stanowić zagrożenie dla życia. Odnotowano nawet przypadki śmierci, które niekiedy były powiązane z dysfagią, zapaleniem płuc i (lub) znaczącym osłabieniem.

Przypadki dysfagii odnotowano również w związku ze wstrzyknięciem produktu w miejscach innych niż mięśnie szyjne.

Istniejące uprzednio zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą doświadczać nadmiernego osłabienia mięśni. Pacjenci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko nadmiernego osłabienia mięśni. Produkt zawierający toksynę botulinową typu A powinien być stosowany u tych pacjentów pod nadzorem specjalisty i tylko wtedy, gdy korzyść z jego stosowania przewyższa ryzyko. Pacjenci z zaburzeniami połykania i zachłyśnięciami w wywiadzie powinni być traktowani ze szczególną ostrożnością.

Pacjenci lub ich opiekunowie powinni być pouczeni o konieczności wezwania pogotowia w przypadku pojawienia się zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania.

Produkt Xeomin® należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów cierpiących na stwardnienie zanikowe boczne,
- u pacjentów cierpiących na inne choroby wywołujące zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej,
- gdy mięśnie, do których ma zostać wstrzyknięty produkt leczniczy, znajdują się w stanie wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Reakcje nadwrażliwości

Odnotowywano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkty zawierające neurotoksynę botulinową typu A. W przypadku wystąpienia reakcji ciężkich (takich, jak wstrząs anafilaktyczny) i/lub nagłych reakcji nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Powstawanie przeciwciał

Zbyt częste stosowanie produktu może zwiększyć ryzyko powstawania przeciwciał, co może prowadzić do niepowodzenia leczenia.

Potencjał powstawania przeciwciał można zminimalizować, wstrzykując najniższą skuteczną dawkę z zachowaniem maksymalnych odstępów czasowych pomiędzy dawkami, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Wskazania

Kurcz powiek

Aby zmniejszyć ryzyko opadania powieki, należy unikać wstrzykiwań w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej. Przenikanie neurotoksyny botulinowej typu A do mięśnia skośnego dolnego może wywołać podwójne widzenie. Aby zmniejszyć ryzyko tego działania niepożądanego należy unikać wstrzyknięć w przyśrodkową część dolnej powieki.

Z powodu działania przeciwcholinergicznego neurotoksyny botulinowej typu A, Xeomin® powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju jaskry z wąskim kątem przesączania. Aby zapobiec wywinięciu brzegów powieki należy unikać wstrzyknięć w dolną powiekę, a wszelkie ubytki nabłonka muszą być intensywnie leczone. Konieczne może być stosowanie ochronnych kropli do oczu, maści, miękkich terapeutycznych soczewek kontaktowych lub przykrycie oka opatrunkiem itp. Zmniejszona częstotliwość mrugania po wstrzyknięciu produktu Xeomin® do mięśnia okrężnego oka może prowadzić do narażenia rogówki na działanie czynników zewnętrznych, utrzymujących się ubytków nabłonka i owrzodzenia rogówki, szczególnie u pacjentów z chorobami nerwu czaszkowego (nerwu twarzowego). U pacjentów po wcześniejszych operacjach oka należy przeprowadzić staranne badanie czucia rogówki. Drobne wybroczyny krwawe powstają łatwo w miękkich tkankach powieki. Delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po jego wykonaniu może zmniejszyć ryzyko ich powstania.

Kurczowy kręć szyi

Pacjenci muszą zostać poinformowani, że wstrzyknięcia produktu Xeomin® w leczeniu kurczowego kręć szyi mogą powodować zaburzenia połykania, od łagodnych do ciężkich z ryzykiem zachłyśnięcia się oraz duszności. Konieczna może okazać się interwencja lekarza (np. założenie sondy do żołądka). Ograniczenie dawki wstrzykniętej do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego do mniej niż 100 jednostek może zmniejszyć częstość występowania zaburzeń połykania. Pacjenci z mniejszą masą mięśniową szyi lub pacjenci wymagający obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego są w grupie podwyższonego ryzyka. Występowanie zaburzeń połykania jest związane z zasięgiem działania farmakologicznego produktu Xeomin® i wynika z rozprzestrzeniania się neurotoksyny do mięśni przełyku.

Spastyczność kończyny górnej

Produkt Xeomin® w leczeniu ogniskowej spastyczności był badany w skojarzeniu ze stosowanym standardowym schematem leczenia. Produkt ten nie zastępuje standardowych metod leczenia.

Jest mało prawdopodobne by produkt Xeomin® był skuteczny w poprawianiu zakresu ruchu w stawie dotkniętym przez utrwalony przykurcz.

Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem toksyny botulinowej we wstrzyknięciu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lekowych. Teoretycznie działanie neurotoksyny botulinowej może zostać spotęgowane przez antybiotyki aminoglikozydowe lub inne produkty lecznicze, które wpływają na przewodzenie nerwowo-mięśniowe np. produkty zwiotczające mięśnie z grupy tubokuraryn. Z tego względu skojarzone stosowanie produktu Xeomin® i aminoglikozydów lub spektynomycyny wymaga szczególnej ostrożności. Obwodowo działające produkty zwiotczające mięśnie powinny być stosowane ostrożnie, w razie potrzeby należy zmniejszyć ich początkową dawkę lub zastosować substancję o pośrednim czasie działania (jak wekuronium lub atrakurium) zamiast dłużej działających produktów. Produkty z grupy 4-aminochinolin mogą osłabić działanie produktu Xeomin®.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania neurotoksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Xeomin® nie powinien być stosowany w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i jeśli oczekiwana korzyść nie przewyższa możliwego ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy neurotoksyna botulinowa typu A przenika do mleka matki. Dlatego nie należy stosować produktu Xeomin® u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania neurotoksyny botulinowej typu A. W badaniach na królikach nie wykazano niekorzystnego wpływu na płodność samców i samic

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Xeomin® wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że w przypadku wystąpienia astenii, osłabienia

mięśni, zawrotów głowy, zaburzeń widzenia lub opadania powiek powinni unikać prowadzenia pojazdów oraz wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.

Food and Drug Administration (FDA)

Ulotka dla pacjentów [43]

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii toksyną botulinową typu A (Xeomin®), występujących w badaniach klinicznych częściej niż w grupie placebo należały:

- w leczeniu przewlekłego ślinotoku: ($\geq 4\%$ pacjentów): usunięcie zęba, suchość w ustach, biegunka i nadciśnienie,
- w leczeniu spastyczności kończyny górnej: ($\geq 2\%$ pacjentów): drgawki, zapalenie jamy gardłowo-nosowej, suchość w ustach, zakażenie górnych dróg oddechowych,
- w leczeniu kurczowego kręczy szyi: ($\geq 5\%$ pacjentów): dysfagia, ból szyi, słabość mięśni, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból mięśniowo-szkieletowy,
- w leczeniu kurczu powiek: ($\geq 5\%$ pacjentów): opadanie powiek, suchość oka, suchość w ustach, biegunka, ból głowy, zaburzenia widzenia, duszność, zapalenie jamy gardłowo-nosowej i infekcje dróg oddechowych,
- w leczeniu zmarszczek pionowych pomiędzy brwiami: ($\geq 1\%$ pacjentów): ból głowy.

W ulotce umieszczono również ostrzeżenie dotyczące możliwości rozprzestrzeniania się toksyny: w przypadku produktu leczniczego Xeomin®, podobnie jak w przypadku innych preparatów toksyny botulinowej typu A, może nastąpić rozprzestrzenienie się toksyny z miejsca iniekcji i wywołanie efektów tożsamyh z zatruciem toksyną botulinową typu A. Występowanie tych objawów zgłaszano w okresie od godzin do tygodni po wstrzyknięciu. Trudności z połykaniem i oddychaniem mogą zagrażać życiu i były zgłaszane przypadki zgonów. Ryzyko wystąpienia objawów jest prawdopodobnie największe u dzieci leczonych ze względu na spastyczność, ale objawy mogą również wystąpić u dorosłych, szczególnie u pacjentów z predyspozycjami do wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczyh (URPLW MiPB)/ European Medicines Agency (EMA) [44]

W raporcie oceniającym Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*; PRAC), w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących toksyny botulinowej typu A (150 kd), wolnej od białek kompleksujących (produkt leczniczy Xeomin®) stwierdzono, że uznany jest fakt szerokiego stosowania toksyny botulinowej typu A (150 kd) wolnej od produktów zawierających białka kompleksujące oraz stosunkowo niskiej częstości występowania zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do zagrożeń, takich jak rozprzestrzenianie się toksyny i dysfagia.

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [45]

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* zidentyfikowano zestawienie dotyczące zdarzeń/działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania preparatów toksyny botuliny typu A zbiorczo, które zostały zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do 11 lipca 2017 roku. Zgłoszenia dokonywane były przez: lekarza prowadzącego, farmaceutę, innego pracownika służby zdrowia, pacjenta lub koncern farmaceutyczny.

Tabela 25. Zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* działania/zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania toksyny botuliny typu A (do 11 lipca 2017 roku) [45].

Raportowane zdarzenia/działania niepożądane	Liczba raportowanych zdarzeń, n
Ogółem	75
Ciężkie	45
Zaburzenia ze strony serca	7
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	2
Zaburzenia ze strony oka	9
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42
Zaburzenia immunologiczne	3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5
Urazy i zatrucia	2
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	32
Zaburzenia układu nerwowego	38
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi	4
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	13
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Procedury medyczne i chirurgiczne	3
Zaburzenia naczyniowe	4

Health Canada oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych *Health Canada* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu toksyny botuliny typu A (Xeomin®).

7.2. DANE Z POCHODZĄCE Z INNYH ŹRÓDEŁ INFORMACJI

Przeglądy systematyczne

Chang i wsp. 2015 [46]

Celem opracowania był przegląd systematyczny dotyczący oceny występowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas wielokrotnych iniekcji toksyny botuliny typu A, u pacjentów z poudarową spastycznością, poddanych rehabilitacji. Dokonano przeglądu baz danych do marca 2013 roku, w wyniku którego zidentyfikowano 5 badań włączonych do opracowania, dotyczących wielokrotnych podań toksyny botuliny typu A w poudarowej spastyczności, podczas których oceniano profil bezpieczeństwa terapii. Przegląd otrzymał krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR 2. W opracowaniu nie zdefiniowano preparatów toksyny botuliny typu A stosowanych w badaniach. Do miejscowych i często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych towarzyszących iniekcjom toksyny botuliny typu A należą: ból, krwaki, skurcze i osłabienie mięśni. Ogólne zdarzenia niepożądane obejmują: uogólnioną słabość mięśni, która może być raportowana jako przewlekłe osłabienie podobne do tego występującego podczas grypy. Do innych ogólnych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: opadanie powiek, podwójne widzenie lub dysfagię. Chorzy mogą zgłaszać uogólnioną słabość mięśni, trudności w chodzeniu i pokonywaniu schodów lub doświadczać upadków. Podczas gdy miejscowe zdarzenia niepożądane ustępują stosunkowo szybko (w okresie miesiąca), całkowite ustąpienie ogólnych zdarzeń niepożądanych może trwać do kilku miesięcy. Uwzględniając wyniki badań prowadzonych w modelach zwierzęcych, należy monitorować wpływ terapii na utratę masy kostnej i zmiany w tkance mięśniowej leczonych pacjentów [46].

Badania pierwotne

Baricich i wsp. 2017 [47]

Randomizowane, pojedynczo zamaskowane, badanie przeprowadzone w układzie skrzyżowanym, miało na celu porównanie oceny pracy serca po podaniu dwóch różnych preparatów toksyny botuliny typu A (Xeomin[®] vs Botox[®]) w dawkach wyższych od zalecanych z ChPL Xeomin[®] [42] i Botox[®] [341] (zastosowano dawki obydwu leków wynoszące ≥ 600 jednostek). Do badania włączono 10 pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej i dolnej, którzy zostali losowo przydzieleni do jednorazowej iniekcji Xeominu[®] lub Botoxu[®]. Po 6 miesięcznym okresie wymywania, chorzy otrzymywali krzyżowo drugi z preparatów toksyny botuliny typu A w postaci jednokrotnej iniekcji domięśniowej. Pomimo braku wyodrębnienia wyników dla pacjentów ze spastycznością kończyny górnej jak również zastosowania wyższych od zalecanych dawek preparatów toksyny botuliny typu A, zdecydowano o uwzględnieniu wyników badania Baricich i wsp. 2017 [47], z uwagi na fakt, że jest to jedyne randomizowane badanie porównujące bezpośrednio stosowanie dwóch różnych preparatów

toksyny botuliny typu A (Xeomin® vs Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn. Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy Xeominem® i Botoxem® w zakresie oceny pracy serca, w żadnym z analizowanych parametrów i punktów końcowych, po podaniu leków w dawkach wyższych od zalecanych (≥ 600 jednostek). Oznacza to, że obydwa preparaty toksyny botuliny typu A (Xeomin® i Botox®) w dawkach wyższych od zalecanych nie zaburzają aktywności sercowo-naczyniowej u chorych z przewlekłą poudarową spastycznością kończyn.

Wissel i wsp. 2017 – badanie TOWER [48]-[50]

Nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne badanie o charakterze zwiększania dawki, w którym 155 dorosłych pacjentów z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej i dolnej otrzymało 3 serie iniekcji domięśniowych toksyny botuliny typu A (Xeomin®), rozdzielone 12-16-tygodniowymi okresami przerw. Dawki leku wzrastały przy kolejnych podaniach: 1. dawka = 400 jednostek, 2. dawka = 600 jednostek, 3. dawka = 800 jednostek (w przypadku obaw związanych z zastosowaniem najwyższej dawki - 800 jednostek, istniała możliwość podania niższej dawki wynoszącej ≥ 600 jednostek). Iniekcje podawano do mięśni kończyny górnej lub kończyny dolnej lub obu, maksymalna dawka przypadająca na kończynę wynosiła 600 jednostek. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa terapii, okres obserwacji wynosił 36-48 tygodni. Z uwagi na brak wyodrębnienia wyników dla pacjentów ze spastycznością kończyny górnej, badanie TOWER nie zostało uwzględnione w ocenie skuteczności. Dodatkowo 2 serie podań w badaniu dotyczyły zastosowania dawek wyższych niż zalecane w ChPL Xeomin® [42]. W związku z powyższym uznano, że badanie TOWER klasyfikuje się jedynie do uwzględnienia w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa leku.

Większość pacjentów przyjęła dawki zgodnie z protokołem leczenia: 91% otrzymało 400 jednostek podczas 1. cyklu iniekcji, 90,8% otrzymało 600 jednostek podczas 2. cyklu iniekcji, 82,9% otrzymało 800 jednostek podczas 3. cyklu iniekcji. Podczas 3. cyklu iniekcji 93,6% chorych otrzymało dawkę ≥ 700 jednostek.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A (Xeomin®) w zależności od dawki w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej i dolnej [48].

Punkt końcowy	Ogółem; N=155	Cykl 1.; N=155	Cykl 2.; N=152	Cykl 3.	
				wszystkie dawki; N=140	dawka 800 jednostek; N=116
n (%)					
Działania niepożądane	17 (11,0)	7 (4,5)	8 (5,3)	4 (2,9)	3 (2,6)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu[^]	19 (12,3)	6 (3,9)	8 (5,3)	7 (5,0)	6 (5,2)
Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu	8 (5,2)	2 (1,3)	4 (2,6)	3 (2,1)	3 (2,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	17 (11,0)	4 (2,6)	11 (7,2)	3 (2,1)	3 (2,6)

Punkt końcowy	Ogółem; N=155	Cykl 1.; N=155	Cykl 2.; N=152	Cykl 3.	
				wszystkie dawki; N=140	dawka 800 jednostek; N=116
				n (%)	
Ciężkie działania niepożądane	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia^{^^}	5 (3,2)	1 (0,6)	4 (2,6)	0 (0)	0 (0)
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	4 (2,6)	1 (0,6)	3 (2,0)	0 (0)	0 (0)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące u ≥5 pacjentów)					
Upadek	12 (7,7)	5 (3,2)	2 (1,3)	8 (5,7)	8 (6,9)
Ból stawów	10 (6,5)	4 (2,6)	2 (1,3)	5 (3,6)	5 (4,3)
Biegunka	10 (6,5)	1 (0,6)	5 (3,3)	6 (4,3)	5 (4,3)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	10 (6,5)	4 (2,6)	5 (3,3)	3 (2,1)	3 (2,6)
Ból mięśniowo-szkieletowy	8 (5,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (2,9)	4 (3,4)
Ból głowy	7 (4,5)	4 (2,6)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,9)
Zmęczenie	6 (3,9)	3 (1,9)	1 (0,7)	3 (2,1)	2 (1,7)
Kontuzja	5 (3,2)	3 (1,9)	0 (0)	2 (1,4)	2 (1,7)
Drgawki	5 (3,2)	2 (1,3)	3 (2,0)	0 (0)	0 (0)
Dysfagia	5 (3,2)	2 (1,3)	1 (0,7)	2 (1,4)	2 (1,7)
Obrzęk obwodowy	5 (3,2)	5 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gorączka	5 (3,2)	0 (0)	3 (2,0)	2 (1,4)	2 (1,7)

[^]mogące potencjalnie świadczyć o rozprzestrzenieniu się toksyny. ^{^^}osłabienie mięśniowe (1 pacjent, cykl 2., związane z leczeniem); podwójne widzenie, osłabienie i zmęczenie (wszystkie u 1. pacjenta, cykl 2., związane z leczeniem); zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 pacjent, cykl 2., niezwiązane z leczeniem); dysfagia (1 pacjent, cykl 1., związane z leczeniem); i suchość ust (1 pacjent, cykl 2., związane z leczeniem).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból w kończynach, dysfagia i słabość mięśni, które ustępowały w okresie 4-6 tygodni od iniekcji. Tolerancję leczenia jako bardzo dobrą lub dobrą raportowało 96,8% chorych podczas 1. cyklu iniekcji, 90,1% chorych podczas 2. cyklu iniekcji i 97,9% chorych podczas 3. cyklu iniekcji. U żadnego z pacjentów nie wystąpił wtórny brak odpowiedzi na leczenie z powodu występowania przeciwciał neutralizujących lek.

Podsumowując, wzrastające dawki (od 400 do 800 jednostek) toksyny botulinowej typu A (Xeomin[®]) nie powodowały pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii Xeominem[®], umożliwiając jednocześnie leczenie większej liczby spastycznych mięśni (zarówno w kończynie górnej jak i dolnej).

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA XEOMIN[®] (TOKSYNA BOTULINY TYPU A)

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa leczenia produktem leczniczym Xeomin[®] oparta została o informacje uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin[®] [42], ulotkę FDA [43], raport URPLWMIpB/ EMA [44], informacje umieszczone na stronie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [45], przegląd systematyczny [46] oraz zidentyfikowane badania pierwotne

nieklasyfikujące się do uwzględnienia w ocenie skuteczności, a jedynie w ocenie bezpieczeństwa [47], [48]-[50].

Uwzględniając informacje zawarte w ChPL Xeomin® [42], zdarzenia niepożądane związane z podawaniem produktu dotyczą głównie lokalnych reakcji związanych z podaniem leku i obejmują: miejscowy ból, stan zapalny, parestezję, niedoczulicę, tkliwość, opuchliznę, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwiak, krwawienie i/lub siniak. Dodatkowo u chorych obserwowane jest osłabienie mięśni. Podczas terapii spastyczności kończyny górnej Xeominem® często występuje suchość w jamie ustnej, natomiast niezbyt często: ból głowy, zaburzenia czucia, niedoczulica, zaburzenia połykania, nudności, osłabienie mięśni, ból kończyn, ból mięśni, astenia. W przypadku stosowania wszystkich preparatów toksyny botuliny typu A (w tym również Xeomin®), istnieje możliwość rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania, co wywołuje typowe objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) [42], [43]. Jak podkreślono jednak w raporcie URPLW MiPB/ EMA, występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny było rzadko zgłaszane w przypadku produktu leczniczego Xeomin® [44].

Do najczęściej zgłaszanych działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących stosowaniu toksyny botuliny typu A (bez rozróżnienia na poszczególne preparaty), zgłoszonych do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe [45].

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym dotyczącym oceny bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A (bez rozróżnienia na poszczególne preparaty) podkreślono, że występujące podczas terapii zdarzenia niepożądane dotyczą reakcji miejscowych takich jak: ból, krwiak, skurcze i osłabienie mięśni oraz reakcji ogólnych - uogólniona słabość mięśni, która może być raportowana jako przewlekłe osłabienie podobne do tego występującego podczas grypy. Do innych ogólnych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: opadanie powiek, podwójne widzenie lub dysfagię. Podczas gdy miejscowe zdarzenia niepożądane ustępują stosunkowo szybko (w okresie miesiąca), całkowite ustąpienie ogólnych zdarzeń niepożądanych może trwać do kilku miesięcy [46].

Zidentyfikowane pierwotne badania kliniczne wskazują na bezpieczeństwo wyższych od zalecanych w ChPL Xeomin® dawek leku. Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy Xeominem® i Botoxem® w zakresie oceny pracy serca. W badaniu tym wykazano również, że obydwa preparaty toksyny botuliny typu A (Xeomin® i Botox®) w dawkach wyższych od zalecanych nie zaburzają aktywności sercowo-naczyniowej u chorych z przewlekłą

poudarową spastycznością kończyn [47]. Wyniki nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej wykazały bezpieczeństwo stosowania wzrastających dawek (od 400 do 800 jednostek) toksyny botuliny typu A (Xeomin®). Zwiększenie dawki nie powodowało pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii Xeominem®, umożliwiając jednocześnie leczenie większej liczby spastycznych mięśni (zarówno w kończynie górnej jak i dolnej) [48]-[50].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 18 opracowań wtórnych:

- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [51], [52],
- 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59],
- 9 spulowanych analiz wtórnych badań pierwotnych [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68],

dotyczących zastosowania toksyny botuliny typu A (w Xeominu®) w leczeniu m. in. spastyczności kończyny górnej.

Opis metodologii i analizę wyników zidentyfikowanych opracowań wtórnych umieszczono w rozdziale 14.7, natomiast ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.11.

8.2. PODSUMOWANIE WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej, jak również wszystkie badania RCT dotyczące Botoxu® i Dysportu® potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Wyniki meta-analiz wskazują, że zastosowanie toksyny botuliny typu A w postaci różnych produktów leczniczych (Xeomin®, Botox® lub Dysport®) prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia napięcia mięśniowego oraz zmniejszenia niesprawności pacjentów ocenianej w skali DAS, w porównaniu do placebo, w okresie obserwacji do 12 tygodni [51]. Wykazano również umiarkowany ale istotny statystycznie ($p < 0,0001$) efekt leczenia w zakresie poprawy funkcji spastycznej kończyny górnej, w wyniku stosowania toksyny botuliny typu A, w porównaniu do placebo/interwencji niefarmakologicznej [52]. Nie raportowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy

terapią toksyną botuliny typu A a placebo, w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa [51].

Autorzy przeglądów systematycznych bez meta-analizy potwierdzają znamienne skuteczną skuteczność Xeominu® w porównaniu do placebo, w redukcji napięcia mięśniowego spastycznej kończyny. Obserwowany efekt utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (do 89 tygodni). Produkt leczniczy Xeomin® prowadzi również do istotnej statystycznie poprawy względem placebo w zakresie niesprawności pacjentów ocenianej w skali DAS w odniesieniu do ubierania się, pozycji kończyny, higieny i bólu [53], [55], [56]. Profil bezpieczeństwa stosowania Xeominu® charakteryzuje się występowaniem zdarzeń niepożądanych w większości o charakterze łagodnym do umiarkowanego. W populacji chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, iniekcje Xeominu® prowadzą najczęściej do objawów słabości mięśni i bólu w miejscu podania [55]. Trwające badania sugerują, że wyższe od zalecanych (do 800 jednostek) dawki Xeominu® są również bezpieczne w terapii [58]. Zastosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo niskim ryzykiem immunogenności co stanowi przewagę nad innymi preparatami toksyny botuliny typu A, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania lub stosowania w wysokich dawkach [54], [57]. Dodatkowo, ten preparat toksyny botuliny typu A może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 4 dni [58]. Wyniki badań wykazały taką samą efektywność stosowania dwóch produktów leczniczych toksyny botuliny typu A (Xeominu® i Botoxu®) w leczeniu ogniskowej dystonii. Jak dotąd nie opublikowano badań, porównujących bezpośrednio ze sobą różne preparaty toksyny botuliny typu A w leczeniu poudarowej spastyczności [58].

Wyniki analiz wtórnych potwierdzają, że skuteczność Xeominu® utrzymuje się podczas wielokrotnych podań, a lek jest dobrze tolerowany w długim okresie obserwacji [63]. Spulowane analizy wyników badań pierwotnych wskazują, że wielokrotne podania Xeominu® zapewniają trwały efekt terapeutyczny w postaci poprawy napięcia mięśniowego i redukcji niesprawności chorych, prowadzącej do zmniejszenia obciążenia opiekunów [65], [66], [67]. Profil bezpieczeństwa terapii jest korzystny [64], [68]. Z uwagi na różnorodność czasu trwania efektu terapeutycznego u chorych, podanie kolejnej dawki Xeominu® powinno być indywidualnie dobierane do potrzeb pacjenta a przerwa pomiędzy iniekcjami może trwać do 20 tygodni u znaczącego odsetka chorych [60].

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A), stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych, w porównaniu do wybranych komparatorów: Botoxu® i Dysportu®.

Niniejsza analiza kliniczna została przygotowana w celu analizy możliwości ponownego objęcia

finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A), stosowanego w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny dla Xeominu® programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [343].

Jednym z największych problemów terapeutycznym u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych. Często wystąpienie spastyczności mięśni kończyn jest przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w podstawowych czynnościach dnia codziennego. Odzyskanie samodzielności jest w dużym stopniu uzależnione od sprawności ręki. Przywrócenie funkcji ręki u chorych po udarze mózgu jest procesem trudnym, a wielu chorych pozostaje do końca życia w sytuacji osoby funkcjonalnie jednoręcznej [368]. Spastyczność towarzysząca niedowładowi nasila dysfunkcję kończyny, sprawia choremu ból oraz utrudnia rehabilitację. Objaw ten nasila się powoli w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia. W postaciach nieleczonych dochodzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych. Ponadto spastyczność powoduje zaburzenia snu z powodu trudności w zmianie pozycji oraz bolesnych skurczy i utrudnia codzienne życie chorego, wpływając jednocześnie na pogorszenie samopoczucia. Spastyczność poudarowa ma znaczący wpływ na jakość życia chorych, jak również ich krewnych i najbliższego otoczenia. Schorzenie to jest nie tylko bolesne, ale również często związane z trudnościami w utrzymaniu codziennej higieny, co wymaga pomocy rodziny lub opiekunów [370].

Celem leczenia spastyczności jest poprawa funkcji kończyn, zmniejszenie bólu, poprawa ułożenia kończyn, ułatwienie rehabilitacji, zapobieganie powstawaniu trwałych przykurczy, poprawa higieny, zwiększenie samodzielności w codziennych czynnościach, poprawa mobilności chorego [370]. W leczeniu spastyczności stosowane są 4 różne opcje terapeutyczne: leczenie chirurgiczne, zabiegi fizykalne, farmakoterapia ogólnoustrojowa – leki podawane doustnie/ dokanałowo lub wziewnie oraz farmakoterapia lokalna powodująca denerwację. Wybór konkretnego postępowania terapeutycznego powinien być indywidualnie dostosowany do pacjenta, a terapia spastyczności wymaga zazwyczaj multidyscyplinarnego leczenia [359]. Toksyna botulinowa typu A jest od wielu lat uznaną i w zasadzie jedyną skuteczną metodą leczenia farmakologicznego dystonii ogniskowych. W większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów toksyna botulinowa jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności, w tym również spastyczności poudarowej kończyn górnych. Polska, interdyscyplinarna grupa ekspertów w swoich rekomendacjach wydanych w roku 2018 również zaleca jej stosowanie, jako standardu leczenia powikłań ruchowych po udarze mózgu [367]. Mechanizm działania BTX-A polega na blokowaniu przewodzenia cholinergicznego w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego poprzez hamowanie uwalniania acetylocholiny [42].

Uwzględniając w pierwszej kolejności wykaz leków refundowanych w Polsce oraz praktykę kliniczną we wnioskowanej populacji, jako komparatory dla ocenianej interwencji wybrano inne preparaty

toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®), ze względu na ich finansowanie w ramach obecnie istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” [360]. Dodatkowo, z uwagi na fakt, że wszystkie 3 produkty lecznicze są preparatami toksyny botulinowej typu A, mechanizm działania i ich sposób podania jest taki sam.

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo) stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem innych preparatów toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox® i Dysport®), w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Odszukano jednak 2 randomizowane (RCT) badania kliniczne porównujące bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® względem placebo oraz liczne badania porównujące bezpośrednio produkt leczniczy Botox®/ Dysport® względem placebo, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego uwzględniono 2 badania oceniające produkt leczniczy Xeomin® (badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] i badanie PURE - Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]) oraz 6 badań oceniających produkt leczniczy Botox® (Kaji i wsp. 2010 [12], Brashear i wsp. 2002 [13], Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15], Childers i wsp. 2004 [16], Wolf i wsp. 2012 [17]) i 6 badań oceniających produkt leczniczy Dysport® (Gracies i wsp. 2015 [18], Hesse i wsp. 1998 [21], Bakheit i wsp. 2001 [22], Bakheit i wsp. 2000 [23], McCrory i wsp. 2009 [24], Suputtitada i wsp. 2005 [26]).

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono również wyniki badań o niższej wiarygodności, do których zaliczono m. in. randomizowane, pilotażowe badanie przeprowadzone w populacji 9 pacjentów (opisane jedynie w postaci abstraktu), którego wiarygodność pomimo randomizacji, z uwagi na powyższe ograniczenia oceniono jako średnią. W badaniu tym porównywano toksynę botulinową typu A (Xeomin®) względem konwencjonalnych preparatów toksyny botulinowej typu A (nie podano jakich), stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [27]. W ramach badań o niższej wiarygodności opisano również 2 prospektywne badania bez grupy kontrolnej [29]-[32], [33]-[37], stanowiące przedłużone fazy otwarte randomizowanych badań klinicznych Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] i Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], jedno nierandomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną, w którym toksynę botulinową typu A (Xeomin®) porównywano z konwencjonalną terapią (doustne leki przeciwspastyczne, fizjoterapia i terapia zajęciowa) [28] oraz 2 inne badania bez grupy kontrolnej [38]-[39], [40]-[41]. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowano dodatkowo wyniki 2 innych badań nieklasyfikujących się do uwzględnienia w ocenie skuteczności, a jedynie w ocenie bezpieczeństwa (ze względu na nie w pełni zgodną populację lub niezgodne dawkowanie leku) [47], [48]-[50].

Badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5], Elovic i wsp. 2016 [6]-[11], Kaji i wsp. 2010 [12], Meythaler i

wsp. 2009 [14], Gracies i wsp. 2015 [18]-[20], Bakheit i wsp. 2001 [22], Bakheit i wsp. 2000 [23], McCrory i wsp. 2009 [24]-[25] zostały zaprojektowane jako badanie typu przewagi (ang. *superiority*); w pozostałych badaniach: Cesaretti i wsp. 2013 [27], Brashear i wsp. 2002 [13], Simpson i wsp. 1996 [15], Childers i wsp. 2004 [16], Wolf i wsp. 2012 [17], Hesse i wsp. 1998 [21], Suputtitada i wsp. 2005 [26], nie podano podejścia do testowej hipotezy, jednak z uwagi na zastosowanie placebo w grupach kontrolnych, można zakładać, że były to badania *superiority*. Również w badaniu RCT włączonym do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Baricich i wsp. 2017 [47]), nie podano podejścia do testowej hipotezy. Przeprowadzona ocena wiarygodności pełnotekstowych badań z randomizacją (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) wskazuje na niskie lub niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zidentyfikowanych badaniach RCT. Niejasne ryzyko, w większości badań dotyczyło braku informacji o utajnieniu kodu randomizacji oraz sposobu zaślepienia osób oceniających punkty końcowe. Randomizowane badanie Cesaretti i wsp. 2013 [27] nie zostało ocenione według powyższych kryteriów, z uwagi na podanie niewystarczających informacji na temat metodyki badania w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym. Badania Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32], Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37], Fiore i wsp. 2012 [38]-[39] i Wissel i wsp. 2017 (badanie TOWER) [48]-[50] uzyskały po 6 punktów w skali NICE, natomiast badanie Dressler i wsp. 2015 [28] oceniono wysoko w skali NOS.

Dawkowanie interwencji wnioskowanej (Xeomin[®]) w zidentyfikowanych badaniach (zarówno RCT jak i o niższej wiarygodności) było zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin[®] [42] oraz proponowanym programie lekowym [343] (całkowita dawka maksymalna wynosiła około 400 jednostek, dawki leku podawane do poszczególnych grup mięśni również mieściły się w zalecanych zakresach), w przypadku podań wielokrotnych w badaniach zachowano zalecany, co najmniej 12-tygodniowy okres odstępu pomiędzy kolejnymi iniekcjami (jedynie w badaniu Cesaretti i wsp. 2013 [27] opisanym w postaci abstraktu nie podano szczegółowego dawkowania leku). W badaniach włączonych do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa analizowano dawki Xeominu[®] wyższe od zalecanych (≥ 600 jednostek w badaniu Baricich i wsp. 2017 [47] – również dawka Botoxu[®] była wyższa od zlecanej oraz 400-800 jednostek w badaniu Wissel i wsp. 2017 [48]-[50]), z uwagi na testowanie dawek wyższych od zalecanych, powyższe badania uwzględniono jedynie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. W przypadku badań RCT porównujących produkt leczniczy Botox[®] względem placebo, uwzględniono całkowite dawki maksymalne zgodne z ChPL Botox[®] [341] oraz programem lekowym [360], jedynie w badaniu Meythaler i wsp. 2009 [14] zakres całkowitej dozwolonej dawki (300-400 jednostek) minimalnie przekraczał zapisy programu lekowego (do 360 jednostek), jednak badanie to uwzględniono jedynie w ocenie profilu bezpieczeństwa. W przypadku badań RCT porównujących produkt leczniczy Dysport[®] względem placebo, uwzględniono całkowite dawki maksymalne (500 i 1000 jednostek) zgodne z ChPL Dysport[®] [342] oraz programem lekowym [360], przy czym w badaniu Gracies i wsp. 2015 [18], w grupie 1000 jednostek, średnie dawki podawane do mięśni nadgarstka i palców nieznacznie przekraczały zalecane w programie lekowym (wartości średnie były zgodne – 400

jednostek, odchylenia standardowe wynosiły około 30 jednostek), natomiast w badaniu Bakheit i wsp. 2001 [22], dozwolona dawka leku podawana do mięśnia zginacza palców powierzchownego nieco przekraczała zalecaną w programie lekowym (200 jednostek). Podobnie, w badaniach Bakheit i wsp. 2000 [23] i w grupie 500 jednostek w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26], zastosowano nieco niższe od zalecanych w programie lekowym [360], dawki toksyny botuliny typu A, podawane do mięśni nadgarstka i palców (75 jednostek zamiast zalecanych 100). Podsumowując, **reprezentatywność interwencji oraz komparatorów w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej i praktycznej była bardzo wysoka.**

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach RCT analizowano populację pacjentów z poudarową (okres czasu od udaru ≥ 3 miesięcy) spastycznością kończyny górnej, w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (≥ 2 punkty w skali AS/ MAS – skala AS i MAS w przedziale od 2 punktów wzwyż jest analogiczna), co w pełni zgodne jest z wnioskowaną populacją (jedynie w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [26] u 4% chorych przyczyną spastyczności nie był udar). Do wszystkich badań włączono pacjentów dorosłych (do badania Suputtitada i wsp. 2005 [26] włączano pacjentów w wieku od 15 lat, jednak ostatecznie żaden z chorych nie był w wieku poniżej 35 lat). **Podsumowując, oceniana w niniejszej analizie klinicznej populacja odpowiada w wysokim stopniu docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania toksyny botuliny typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych i jest zgodna z populacją objętą proponowanym programem lekowym NFZ.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w ocenie efektywności Xeominu® i jego porównania z komparatorami jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność interwencji i komparatorów oraz populacji.

W badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania oceniano drugorzędowe punkty końcowe do których należały: zmiany napięcia mięśniowego w poszczególnych grupach mięśni spastycznej kończyny oceniane w skali Ashwortha (AS) lub zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS), zmiany stopnia niesprawności pacjentów oceniane w skali DAS w założonym celu terapeutycznym jak również w poszczególnych domenach skali DAS, ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS, całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy, pacjentów i opiekunów. W badaniach oceniano również odsetek pacjentów raportujących co najmniej 1-punktową poprawę (redukcję) wyjściowego wyniku w skali Ashwortha. Analizowany parametr kliniczny, jakim jest zmiana napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha jest powszechnie uznawany za istotny klinicznie punkt końcowy, służący ocenie skuteczności terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej [1]; taki

poziom efektu klinicznego uznawano też za istotny klinicznie w ramach niniejsze analizy. Oceniano również profil bezpieczeństwa terapii, w tym ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych (również ciężkich i o szczególnym znaczeniu). Okres obserwacji w badaniach RCT był wystarczający do wykazania efektów jednorazowej iniekcji toksyny botuliny typu A i wynosił co najmniej 12 tygodni (a więc do momentu, kiedy efekt działania leku wygasa), analizy skuteczności przeprowadzono w różnych punktach czasowych (4-6 tygodni – maksymalny efekt działania toksyny botuliny typu A; 8-10 tygodni – mniejszący się efekt oraz 12-16 tygodni – wygasanie efektu terapeutycznego). Badania o niższej wiarygodności prowadzone były w długim okresie obserwacji (do 69 tygodni) i pozwoliły na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wielokrotnych podań toksyny botuliny typu A (Xeomin®).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność kliniczną Xeominu® stosowanego w dawce około 400 jednostek względem Botoxu® stosowanego w dawce 150-400 jednostek oraz Dysportu® stosowanego w dawkach 500 i 1000 jednostek. Wszystkie preparaty powodowały istotne statystycznie względem placebo obniżenie napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w analizowanych grupach mięśni, obserwowany efekt był najwyższy w okresie 4-6 tygodni od iniekcji. Ponieważ w badaniach włączonych do badania pośredniego zmianę napięcia mięśniowego oceniano w różnych skalach (5-punktowa skala Ashwortha lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha), wyniki porównania przedstawiono w postaci standaryzowanej średniej różnic (SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych dla tego samego punktu końcowego w różnych skalach pomiarowych [358]. Wyniki tych porównań wykazały porównywalną redukcję początkowego wyniku oceny napięcia mięśniowego względem placebo wskutek stosowania Xeominu® i Botoxu® w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, palców i mięśni łokcia, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 16. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni kciuka w okresie 4-6 i 12-16 tygodni od iniekcji oraz porównywalną redukcję wskutek stosowania Xeominu® i Dysportu® w dawce 500 i 1000 jednostek w analizowanych grupach mięśni. Istotne statystycznie różnice obserwowane na korzyść Dysportu® w odniesieniu do wyniku raportowanego dla mięśni zginaczy nadgarstka w 4. tygodniu od iniekcji są dyskusyjne, gdyż wykazano przewagę leku stosowanego w niższej dawce 500 jednostek, ale nie wyższej (1000 jednostek) dawce [10], [12], [13], [15], [18], [21]. Należy podkreślić, że zastosowanie metody SMD w powyższych porównaniach stanowi duże ograniczenie, ponieważ metoda ta może się sprawdzać jedynie jeżeli różnice w skalach są niezbyt duże (co było spełnione) i wyniki tych skal mają rozkład normalny (w przypadku danych kategoriycznych jest to trudne do spełnienia), szczególnie jeśli uwzględnimy niewielkie liczebności pacjentów w niektórych badaniach. Tym samym wiarygodność porównań pośrednich wykonanych z zastosowaniem SMD jest bardzo ograniczona. Należy zauważyć, że była to jedyna dostępna metoda porównania ze sobą różnych preparatów toksyny botuliny typu A. W ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia z zastosowaniem testu Cohen's d oraz Glass's Δ , jak również obliczono wartości WMD z uwzględnieniem tylko tych badań, w których stosowano

skalę Ashortha (AS). Wyniki analiz wrażliwości dla ocenianego punktu końcowego w przypadku porównania Xeomin® vs Botox® całkowicie się pokrywają z wynikami analizy podstawowej, natomiast w przypadku porównania Xeomin® vs Dysport® wykazano dodatkowo różnice w grupie mięśni zginaczy palców w 4-6. tygodniu od iniekcji (dawka Dysportu® 1000 jednostek) oraz w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4. tygodniu od iniekcji (dawka Dysportu® 500 jednostek) z wykorzystaniem testu Glass's Δ . Należy podkreślić, że analiza z wykorzystaniem testu Glass's Δ nie uwzględnia korekty dla niewielkich liczebności próby ($N < 10$), stąd wyniki analizy podstawowej z wykorzystaniem metody „Hedges' adjusted g” uwzględniającej poprawkę na błąd związany z niewielkimi liczebnościami próby wydają się być bardziej wiarygodne, z uwagi na liczebności w badaniu [15] po stronie Dysportu® wynoszące $N \leq 10$.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem Xeominu® względem Botoxu® i Dysportu® w zakresie redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji), jak również w przypadku porównania z Dysportem® w odsetku pacjentów raportujących redukcję o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 4. tygodniu od iniekcji [4], [6]- [10], [12], [13], [18].

Również profil bezpieczeństwa stosowania Xeominu® nie różnił się istotnie statystycznie względem komparatorów – raportowano brak znamiennych różnic pomiędzy preparatami toksyny botuliny typu A w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych, w tym ciężkich [1]-[4], [6]-[7], [12], [16], [17], [18], [22], [23], [24], [26].

Wyniki meta-analizy randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań, w którym oceniano stosowanie preparatu toksyny botuliny typu A (Xeomin®), wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w redukcji napięcia mięśni kończyny górnej u chorych ze spastycznością poudarową. Podczas całego okresu obserwacji (4 tygodnie – 12 tygodni), odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (istotna klinicznie redukcja wyniku w skali Ashwortha ≥ 1 punkt) był wyższy w grupie przyjmującej BTX-A we wszystkich badanych grupach mięśni (zginaczy nadgarstka, palców, łokcia i kciuka oraz nawracaczy przedramienia). Istotność statystyczna dla porównania z placebo została osiągnięta w 4. tygodniu we wszystkich grupach mięśni i utrzymywała się do 12 tygodnia w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, palców i nawracaczy przedramienia oraz do 8. tygodnia w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [6]-[10].

Ocena poprawy w zakresie funkcjonalności kończyny stanowi duży problem w badaniach dotyczących stosowania toksyny botuliny typu A. Wynika to częściowo z braku odpowiednich skal pozwalających ocenić ten parametr. Dostępne skale są zwykle zbyt mało specyficzne by wykryć różnice wynikające z lokalnego podania toksyny, stąd wprowadzenie skali DAS stało się jedną z lepszych opcji

wykorzystywanych do oceny poprawy funkcjonalności kończyny po podaniu BTX-A. W analizowanych badaniach wykazano statystycznie istotną przewagę toksyny botuliny typu A (Xeomin®) względem placebo w założonym celu terapeutycznym w skali DAS w okresie czasu od 2. do 8. tygodnia od iniekcji leku, również meta-analiza wyników 2 badań wykazała że odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości początkowej, był istotnie statystycznie wyższy w grupie przyjmującej Xeomin® względem pacjentów otrzymujących placebo w 4. tygodniu od iniekcji. Powyższe wyniki wskazują na pozytywną korelację pomiędzy redukcją napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha i redukcją niesprawności chorych ocenianą w skali DAS. W ocenie wszystkich analizowanych punktów w skali DAS najlepszy efekt obserwowano dla takich celów jak pozycja kończyny i jej higiena. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] wykazano także znaczącą poprawę w ocenie obciążenia osób opiekujących się pacjentem, w wyniku zastosowania BTX-A. Całkowita ocena terapii przez pacjentów również była pozytywnie skorelowana z redukcją wyniku w skali Ashwortha, wskazując na duże znaczenie w redukcji napięcia mięśniowego na całkowitą ocenę leczenia przez chorych [1]-[5]. Zaletą obydwu badań RCT, w których stosowano Xeomin® jest duża liczba leczonych mięśni, co odzwierciedla kliniczny obraz spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze, u których występują upośledzenia funkcji różnych grup mięśni, charakterystyczne wobec konkretnego pacjenta. Ocena wpływu terapii BTX-A na grupy mięśni inne niż zginacze nadgarstka i palców wydaje się szczególnie istotna, z uwagi na fakt, iż w analizowanym badaniu Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] 91,9% chorych wykazywało również spastyczność innych grup mięśni kończyny górnej, a w badaniu Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] 100% chorych charakteryzowało się obrazem klinicznym zgięcia w stawie łokciowym.

Profil bezpieczeństwa Xeominu® stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej korzystny i porównywalny z placebo. Występujące działania niepożądane miały w większości łagodne nasilenie i dotyczyły głównie reakcji lokalnych związanych z podaniem. Ważnym wynikiem ocenianego badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] jest wykazanie braku tworzenia przeciwciał neutralizujących toksynę botuliny typu A u wszystkich pacjentów poddanych terapii Xeominem®, nawet pomimo zastosowania dawki leku wynoszącej do 435 jednostek. Brak białek kompleksujących w składzie preparatu Xeomin® stanowi przewagę tego leku nad innymi preparatami BTX-A. Brak tworzenia przeciwciał jest korzystnym efektem klinicznym, szczególnie wobec pacjentów wymagających długoterminowego stosowania leku w wysokich dawkach.

Przedłużone fazy otwarte badań RCT porównujących Xeomin® względem placebo potwierdziły utrzymującą się skuteczność terapii Xeominem® stosowanym w postaci wielokrotnych iniekcji (kolejne podania z co najmniej 12-tygodniową przerwą) w długim okresie leczenia i obserwacji (do 69 tygodni). W obydwu badaniach, w każdej z ocenianych grup mięśniowych i po każdej serii iniekcji raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) wyższy odsetek chorych u których wystąpiła odpowiedź na leczenie pod postacią redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha, w porównaniu do wartości

sprzed rozpoczęcia leczenia. Średnie zmiany w ocenie niesprawności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego były istotne statystycznie ($p < 0,05$) po każdej serii iniekcji toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) [29]-[32], [33]-[37]. Podczas końcowej wizyty względem rozpoczęcia leczenia toksyną botulinowy typu A (Xeomin®), znaczącą poprawę w ocenie opiekunów w skali CBS obserwowano w zakresie: higieny dłoni (53,7%), obcinania paznokci (52,0%), higieny pachy (44,6%), wkładania ręki do rękawa (50,9%) [34]. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) był korzystny, większość występujących zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i występowała podczas 2 pierwszych serii podań. W badaniu trwającym do 69 tygodni, nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu leкови u żadnego z pacjentów [27]-[32].

Dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że zdarzenia niepożądane związane z podawaniem produktu dotyczą głównie miejscowych reakcji związanych z podaniem leku i obejmują: miejscowy ból, stan zapalny, parestezję, niedoczulicę, tkliwość, opuchliznę, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwiak, krwawienie i/lub siniak [42]. Mogą również wystąpić reakcje ogólne takie jak uogólniona słabość mięśni, opadanie powiek, podwójne widzenie lub dysfagia. Podczas gdy miejscowe zdarzenia niepożądane ustępują stosunkowo szybko (w okresie miesiąca), całkowite ustąpienie ogólnych zdarzeń niepożądanych może trwać do kilku miesięcy [46]. W przypadku stosowania wszystkich preparatów toksyny botulinowy typu A (w tym również Xeomin®), istnieje możliwość rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania, co wywołuje typowe objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) [42], [43]. Nie wykazano, żeby stosowanie wyższych od zalecanych do 500 jednostek dawek Xeominu® powodowało pogorszenie profilu bezpieczeństwa terapii (raportowano dobrą tolerancję dawek do 800 jednostek, co umożliwia jednoczesne leczenie większej liczby spastycznych mięśni - zarówno w kończynie górnej jak i dolnej) [47], [48]-[50]. W innym z badań obejmującym pacjentów ze spastycznością lub dystonią wykazano bezpieczeństwo stosowania dawek Xeominu® do 1200 jednostek [71].

Autorzy przeglądów systematycznych potwierdzają znamienne skutecznosc Xeominu® w porównaniu do placebo, w redukcji napięcia mięśniowego spastycznej kończyny. Obserwowany efekt utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (do 69 tygodni), przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii. Produkt leczniczy Xeomin® prowadzi również do istotnej statystycznie względem placebo poprawy w zakresie niesprawności pacjentów ocenianej w skali DAS w odniesieniu do ubierania się, pozycji kończyny, higieny i bólu [53], [55], [56]. Zastosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo niskim ryzykiem immunogenności co stanowi przewagę nad innymi preparatami toksyny botulinowy typu A, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania lub stosowania w wysokich dawkach [54], [57]. Dodatkowo, ten preparat toksyny botulinowy typu A może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 4 dni [58]. Wyniki badań wykazały taką samą efektywność stosowania dwóch

produktów leczniczych toksyny botuliny typu A (Xeominu[®] i Botoxu[®]) w leczeniu ogniskowej dystonii, jednak jak dotąd nie opublikowano badań, porównujących bezpośrednio ze sobą różne preparaty toksyny botuliny typu A w leczeniu poudarowej spastyczności [58]. W badaniu dotyczącym porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania powyższych preparatów w dystonii szyjnej w grupie 463 chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności obydwu leków [344]. Podobnie, badanie porównujące powyższe opcje terapeutyczne w leczeniu kurczu powiek wykazało jednakową skuteczność obu leków oraz podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Liczba chorych, u których obserwowano znaczną poprawę (w skali Jankovica oraz skali oceny niesprawności, wynosiła 34,9% w grupie Xeominu[®] w porównaniu z 28,4% w grupie, która otrzymała Botox[®] - różnica nieistotna statystycznie). Poprawa pojawiała się średnio po 4 dniach i utrzymywała około 11 tygodni [345].

Wyniki innych badań pierwotnych wskazują natomiast, że w populacji pacjentów leczonych w różnych wskazaniach (w tym również z poudarową spastycznością kończyny górnej), zmiana leczenia toksyną botuliny typu A z produktu leczniczego Botox[®] na Xeomin[®] jest skuteczna i bezpieczna. U chorych, którzy zostali przestawieni na leczenie Xeominem[®] nie raportowano różnic w dyfuzji obydwu preparatów, utraty skuteczności leczenia, jak również dodatkowych istotnych zdarzeń niepożądanych po rozpoczęciu terapii Xeominem[®]. Zmiana leczenia produktem leczniczym Botox[®] na Xeomin[®] w stosunku dawek 1:1 zwykle nie wymagała dostosowania dawki lub zmiany odstępów pomiędzy kolejnymi seriami iniekcji, wskazując, że obydwa produkty charakteryzują się podobną skutecznością [208], [209].

Wartym podkreślenia jest też fakt, iż stosowanie preparatów toksyny botuliny typu A nie wiąże się z problemem „*compliance*” czyli stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych. Lek podawany być może bowiem jedynie przez wyspecjalizowany personel medyczny, a iniekcje wykonywane są w odstępie około 3 miesięcy. Schemat terapii BTX-A nie wymaga więc codziennego stosowania leków doustnych, co często jest zaniedbywane przez chorych. Wartym podkreślenia jest również fakt, że produkt leczniczy Xeomin[®] był wcześniej refundowany w ramach omawianego programu lekowego ale został z niego wykreślony ze względów formalnych; istotne jest więc jego szybkie przywrócenie na listę leków finansowanych ze środków publicznych, aby chorzy którzy odnosili korzyści z terapii Xeominem[®] mogli dalej ją kontynuować (w przypadku takich chorych przejście na inny rodzaj toksyny botuliny typu A może wiązać się z koniecznością dostosowania dawki, co może potencjalnie stanowić dodatkowe obciążenie, ponieważ jednostki Xeominu[®], Botoxu[®] i Dysportu[®] nie są równoważne).

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak możliwości bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej Xeomin[®] względem innych preparatów toksyny botuliny typu A wybranych na komparatory (Botox[®], Dysport[®]). Przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzowało się szeregiem ograniczeń opisanych szczegółowo w rozdziałach 5.2.3 i 5.3.3. Dodatkowo, liczebności

pacjentów w badaniach dotyczących stosowania preparatów Botox®, Dysport® były z reguły niewielkie, a różnorodność w zakresie analizowanych punktów końcowych i wykorzystanych skal, jak również sposób raportowania wyników, nie pozwoliły na agregację wyników dużej liczby badań.

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań pozwalają wnioskować o wysokiej i udowodnionej efektywności klinicznej toksyny botuliny typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin®, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych. Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa Xeominu® są porównywalne z innymi preparatami toksyny botuliny typu A (Botox®, Dysport®). Lek jest skuteczny i bezpieczny podczas długoterminowej terapii, a stosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo niskim ryzykiem immunogenności co stanowi pewną przewagę nad innymi preparatami toksyny botuliny typu A.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

- podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej Xeomin® względem innych preparatów toksyny botuliny typu A wybranych na komparatory (Botox®, Dysport®) w analizowanej populacji,
- porównanie interwencji wnioskowanej Xeomin® względem komparatorów oparto o wyniki porównań pośrednich, charakteryzujących się licznymi ograniczeniami, szczegółowo opisanymi w rozdziałach 5.2.3 i 5.3.3,
- w rozdziałach 5.2.3 i 5.3.3 opisano również ograniczenia poszczególnych badań porównujących Botox® i Dysport® względem placebo, wykorzystanych w ramach porównań pośrednich,
- część wyników badań dotyczących porównania interwencji wnioskowanej Xeomin® względem placebo, opisano na podstawie wyników raportowanych jedynie na stronie rejestru badań klinicznych.

Ograniczenia wyników badań RCT dla porównania interwencji wnioskowanej Xeomin® względem placebo (Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5] i Elovic i wsp. 2016 [6]-[11]) oraz ich meta-analizy

- populacja pacjentów włączonych do badań poddanych meta-analizie obejmowała chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk), jednak tylko w badaniu [6] chorzy musieli dodatkowo charakteryzować się postacią kliniczną zgięcia w stawie łokciowym, oznacza to, że wyniki meta-analizy są najbardziej wiarygodne wobec chorych z postacią kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk, wiarygodność wobec pozostałych grup mięśni jest niższa,
- do badania [1] klasyfikowano chorych po przebytych 6 miesięcy lub wcześniej udarze mózgu,

- podczas gdy do badania [6] po krótszym (≥ 3 miesięcy) okresie czasu od udaru,
- w badaniu [6] wyniki raportowano dla populacji FAS (obejmującej chorych rekrutowanych do badania po zmodyfikowaniu protokołu), natomiast w badaniu [1] w populacji ITT (jednak liczebności pacjentów wskazują, że wyniki raportowano tylko dla grup chorych charakteryzujących się poszczególnym obrazem klinicznym choroby),
 - nie istniała możliwość meta-analizy danych wobec części punktów końcowych z zakresu skuteczności,
 - wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa zostały częściowo opisane na podstawie rejestrów badań klinicznych,
 - okres obserwacji w którym zbierano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania toksyny botuliny typu A (Xeomin®) wynosił odpowiednio 12-20 tygodni [1] i 12 tygodni [6],
 - w badaniu [6] nie podano czy pacjenci stosowali interwencje dodatkowe,
 - po modyfikacji protokołu w badaniu [6], wszyscy chorzy otrzymywali toksynę botuliny typu A (Xeomin®) w łącznej dawce 400 jednostek, podczas gdy w badaniu [1] mediana podawanej dawki toksyny botuliny typu A wynosiła 320 jednostek (średnia 307 jednostek, zakres: 80-435 jednostek),
 - po rozpoczęciu badania [6] nastąpiła modyfikacja protokołu, w związku z czym ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS obejmującej chorych rekrutowanych do badania po modyfikacji protokołu (z wykluczeniem pierwszych 58 włączonych pacjentów, którzy zostali jednak uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa).

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności

- w badaniach Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32] i Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37] nie podano informacji o interwencjach dodatkowych,
- badanie Fiore i wsp. 2012 [38]-[39] przeprowadzono w mało liczebnej grupie pacjentów (N=20),
- badanie Rossi i wsp. 2014 [40]-[41] opisano jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, co ze względu na brak danych uniemożliwiło ocenę jego jakości metodologicznej w skali NICE; dodatkowo badanie zostało przeprowadzone w mało liczebnej grupie pacjentów (N=11),
- badanie Baricich i wsp. 2017 [47] przeprowadzono w mało liczebnej grupie (N=20), miało charakter grup skrzyżowanych, pacjenci charakteryzowali się spastycznością kończyny górnej i dolnej, oceniano tylko parametry pracy serca a zastosowane dawki leków (Xeomin® i Botox®) były wyższe od zalecanych, dlatego badanie uwzględniono tylko w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa,
- w badaniu Wissel i wsp. 2017 (TOWER) [48]-[50] analizowano pacjentów ze spastycznością kończyny górnej i dolnej, którzy otrzymywali wzrastające dawki Xeominu®, niezgodne z zalecanymi, w związku z czym badanie uwzględniono tylko w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa,
- badanie Cesaretti i wsp. 2013 [27] było randomizowanym badaniem opisanym w postaci abstraktu stąd nie podano wielu informacji na temat metodyki badania (np. brak podania jakie preparaty

toksyny botuliny typu A stosowano w grupie kontrolnej), co uniemożliwiło ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, dodatkowo było to badanie pilotażowe przeprowadzona w grupie zaledwie 9 chorych.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do bieżącej analizy, co więcej wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią jedyne dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. W pośrednim porównaniu wykazano porównywalną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® względem uwzględnionych komparatorów, którymi są inne preparaty toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Botox® i Dysport®), stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych.
- B. Porównywalną skuteczność Xeominu® względem Botoxu® i Dysportu® obserwowano w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego w zdecydowanej większości spastycznych mięśni kończyny górnej oraz w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności chorych, w okresie obserwacji od 4. do 12-16. tygodnia obserwacji.
- C. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi preparatami toksyny botuliny typu A w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń i działań niepożądanych, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych.
- D. Wyniki meta-analizy badań RCT porównujących Xeomin® względem placebo, wskazują że u znamienne statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie leczonej toksyną botuliny typu A niż w grupie kontrolnej raportowano istotną klinicznie redukcję oceny napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w 4. tygodniu od iniekcji, we wszystkich analizowanych grupach mięśni. Przewaga Xeominu® względem placebo była istotna statystycznie do 12. tygodnia w grupie zginaczy nadgarstka, palców oraz nawracaczy przedramienia.
- E. Za wyjątkiem mięśni kciuka, redukcja względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha była istotnie statystycznie większa w analizowanych grupach mięśni w grupie Xeominu® niż w grupie placebo od 4. do 12. tygodnia od iniekcji.
- F. Iniekcje toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) prowadziły również do istotnych statystycznie różnic na korzyść wnioskowanej interwencji względem placebo w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności pacjentów, raportowanej zarówno jako odsetek pacjentów raportujących poprawę o co najmniej 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, jak również zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu od iniekcji.
- G. W 4. tygodniu od iniekcji, w grupie badanej raportowano również znamienne względem placebo poprawę w poszczególnych domenach skali DAS, jak również w poprawę w ocenie obciążania

- osób opiekujących się pacjentem w skali CBS i całkowitej ocenie terapii.
- H. Profil bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A (Xeomin®) był korzystny i porównywalny do placebo.
 - I. Przedłużone fazy otwarte badań RCT porównujących Xeomin® względem placebo potwierdziły utrzymującą się skuteczność terapii Xeominem® stosowanym w postaci wielokrotnych iniekcji (kolejne podania z co najmniej 12-tygodniową przerwą) w długim okresie leczenia i obserwacji (do 69 tygodni). Wielokrotne iniekcje Xeominu® prowadziły do znamiennej redukcji napięcia mięśniowego i zmniejszenia niesprawności pacjentów, co wiązało się ze zmniejszeniem obciążenia opiekunów. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania toksyny botuliny typu A (Xeomin®) był korzystny, większość występujących zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i występowała podczas 2 pierwszych serii podań.
 - J. Pilotażowe, randomizowane badanie kliniczne opisane wyłącznie w postaci abstraktu, sugeruje brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy toksyną botuliny typu A (Xeomin®) i konwencjonalnymi preparatami toksyny botuliny typu A (nie podano ich rodzaju), w redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w zmodyfikowanej skali Ashwortha.
 - K. Profil bezpieczeństwa toksyny botuliny typu A (Xeomin®) jest korzystny, najczęściej raportowane podczas terapii zdarzenia niepożądane dotyczą występowania reakcji miejscowych związanych z podaniem leku. Jednak w przypadku stosowania wszystkich preparatów toksyny botuliny typu A (w tym również Xeomin®), istnieje możliwość rozprzestrzeniania się leku z miejsca podania, co wywołuje typowe objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach).
 - L. Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy Xeominem® i Botoxem® stosowanymi w dawkach wyższych od zalecanych (≥ 600 jednostek) w zakresie oceny pracy serca. Wykazano również, że zwiększenie dawki powyżej zalecanych 400-500 jednostek Xeominu® (do 800 jednostek) nie powodowało pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii, umożliwiając jednocześnie leczenie większej liczby spastycznych mięśni (zarówno w kończynie górnej jak i dolnej).
 - M. Podsumowując, skuteczność kliniczna jednokrotnych iniekcji toksyny botuliny typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® została potwierdzona w badaniach RCT, a utrzymujące się efekty terapeutyczne będące wynikiem wielokrotnych podań oraz korzystny profil długotrwałej terapii potwierdzono w badaniach otwartych, w których okres obserwacji wynosił do 69 tygodni.
 - N. Porównanie pośrednie wskazuje, że w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej efektywność kliniczna produktu leczniczego Xeomin® jest porównywalna do produktów leczniczych Botox® i Dysport®), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego spastycznej kończyny oraz zmniejszenia niesprawności chorych i tolerancji stosowanego leczenia.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania randomizowane

Xeomin® vs placebo

- [1] Kanovsky P, Slawek J, Denes Z i wsp. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):259-265.
- [2] Kanovsky P, Barnes M, Pulte I i wsp. Efficacy of NT 201 (botulinum neurotoxin type a, free from complexing proteins) in the treatment of patients with upper limb spasticity. *Cerebrovascular diseases (basel, switzerland)*. 2010;29(Suppl 2):65.
- [3] Kanovsky P, Grafe S, Comes G i wsp. Efficacy and safety of NT 201 (Xeomin) in upper limb spasticity after stroke: a double-blind placebo-controlled randomized multi-center trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2008;22(5):568-569.
- [4] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432666>, kwiecień 2019.
- [5] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003951-11/CZ>, kwiecień 2019.
- [6] Elovic EP, Munin MC, Kanovsky P i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxina for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):415-421.
- [7] Elovic E, Munin MC, Kaňovský P i wsp. Results from a randomized, placebo-controlled, phase 3 study investigating the safety and efficacy of Xeomin in treating poststroke spasticity of the upper limb. *Toxicon*. 2015;9:S23.
- [8] Elovic E, Munin M, Hanschmann A i wsp. Topline results from a randomized, placebo-controlled, phase iii study investigating the safety and efficacy of incobotulinumtoxina in treating post-stroke spasticity of the upper limb. *PM and R*. 2014;6(9 Suppl. 1):S324.
- [9] Patel A, Marciniak C, Munin MC i wsp. Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of Incobotulinumtoxina for Upper-Limb Post-Stroke Spasticity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016;97(10):e10-e11.
- [10] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392300>, kwiecień 2019.
- [11] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023043-15>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023043-15/DE>, kwiecień 2019.

Botox® vs placebo

- [12] Kaji R, Osako Y, Suyama K i wsp. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(8):1983-1992.
- [13] Brashear A, Gordon M, Elovic E i wsp. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *New England journal of medicine*. 2002;347(6):395-400.
- [14] Meythaler JM, Vogtle L, Brunner RC i wsp. A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin a to a conventional therapy program on the function of people with longstanding stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(9):1453-1461.
- [15] Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF i wsp. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46(5):1306-1310.
- [16] Childers M, Brashear A, Jozefczyk P i wsp. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(7):1063-1069.
- [17] Wolf SL, Milton SB, Reiss A i wsp. Further assessment to determine the additive effect of botulinum toxin type A on an upper extremity exercise program to enhance function among individuals with chronic stroke but extensor capability. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(4):578-587.

Dysport® vs placebo

- [18] Gracies J, Brashear A, Jech R i wsp. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *The lancet Neurology*. 2015;14(10):992-1001.
- [19] O'Dell MW, BrasheaA, Jech R i wsp. Dose-Dependent Effects of AbobotulinumtoxinA (Dysport) on Spasticity and Active Movements in Adults With Upper Limb Spasticity: secondary Analysis of a Phase 3 Study. *PM and R* 2018 10:1 (1-10).

- [20] Marciniak C, McAllister P, Walker H i wsp. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *PM & R: journal of injury, function & rehabilitation*. 2017;9(12):1181-1190.
- [21] Hesse S, Reiter F, Konrad M i wsp. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 1998;12(5):381-388.
- [22] Bakheit AM, Pittock S, Moore AP i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8(6):559-565.
- [23] Bakheit A, Thilmann A, Ward A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2402-2406.
- [24] McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley I i wsp. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(7):536-544.
- [25] Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S i wsp. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *J Rehabil Med*. 2010;42(1):81-89.
- [26] Suputtitada A, Suwanwela N. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(4):176-184.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [27] Cesaretti C, Grippo A, Vettori A i wsp. Botulinum toxin for the upper limb after stroke: Comparison between incobotulinumtoxin A, botulinum toxin drug free of complexing proteins, and conventional botulinum toxin formulation. A preliminary study. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(11):e199-e200.
- [28] Dressler D, Rychlik R, Kreimendahl F i wsp. Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA and conventional treatment of poststroke arm spasticity: a prospective, non-interventional, open-label, parallel-group study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009358.
- [29] Kanovsky P, Slawek J, Denes Z i wsp. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med*. 2011;43(6):486-492.
- [30] Kanovský P, Sassin I, Comes G i wsp. Repeated injections of NT 201 (botulinum neurotoxin free from complexing proteins) in upper limb post-stroke spasticity patients. *Movement Disorders*, 2009; 24(Suppl.1):S452.
- [31] Kanovský P, Sassin I, Comes G i wsp. Efficacy and safety of repeated NT 201 (Xeomin®) treatments for up to one year in upper limb post-stroke spasticity. *OLEX-ISPRM 2009*.
- [32] Kanovsky P, Platz T, Comes G i wsp. NT201 botulinum neurotoxin free from complexing proteins (Xeomin) provided sustained efficacy and was safe in spasticity: 89 weeks long-term data. *Journal of the neurological sciences*. 2009;285(Suppl 1):S75-S76.
- [33] Marciniak C, Munin MC, Brashear A i wsp. IncobotulinumtoxinA Efficacy and Safety in Adults with Upper-Limb Spasticity Following Stroke: Results from the Open-Label Extension Period of a Phase 3 Study. *Adv Ther*. 2019;36(1):187-199.
- [34] Elovic E, Munin MC, Kanovsky P i wsp. Efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxina injections for upper-limb post-stroke spasticity. *PM R*. 2015;7(9):S109.
- [35] Marciniak C, Patel AT, Munin MC, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Elovic EP. Efficacy and Safety of Repeated Incobotulinumtoxina Injections for Upper-Limb Post-Stroke Spasticity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016;97(10):e10-.
- [36] Marciniak C, Munin MC, Brashear A i wsp. Efficacy of incobotulinumtoxinA in upper-limb spasticity following stroke: results from the open-label extension period of pure. *Toxicon*. 2018; 156:S73-S74.
- [37] Kanovsky P, Brashear A, Elovic E i wsp. A phase 3, placebo-controlled study with an open-label extension: sustained incobotulinumtoxinA efficacy in upper-limb post-stroke spasticity over 48 weeks. *Movement disorders*. 2016;31:S305.

- [38] Fiore P, Santamato A, Ranieri M i wsp. Treatment of upper limb spasticity after stroke: one-year safety and efficacy of botulinum toxin type A NT201. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(1 Suppl):57S-62S.
- [39] Santamato A, Filoni S, Fiore P. Safety and efficacy of botulinum toxin NT 201 in upper limb spasticity: Clinical results after one year treatment. *Mov Disord.* 2011;26:S367.
- [40] Rossi V, Casaleggio M, Baietta S i wsp. Preliminary assessment of the benefits of combining incobotulinumtoxinA (Xeomin®) with conventional rehabilitation therapy on the function of people with chronic post-stroke spasticity. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57:e50.
- [41] Rossi V, Casaleggio M, Baietta S i wsp. A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin A free of complexing proteins (Xeomin®) to a conventional therapy program on the function of people with longstanding stroke. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:S172.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin®.
- [43] FDA - Xeomin®; ulotka dla pacjentów.
- [44] URPLW MiPB/EMA – raport oceniający.
- [45] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=M03AX01&drug=XEOMIN+%28BOTULINE+A+TOXINE%29>, kwiecień 2019.
- [46] Chang MA. Possible Adverse Effects of Repeated Botulinum Toxin A Injections to Decrease Post-Stroke Spasticity in Adults Undergoing Rehabilitation: A Review of the Literature. *J Allied Health.* Fall 2015;44(3):140-144.
- [47] Baricich A, Grana E, Carda S i wsp. Heart Rate Variability modifications induced by high doses of incobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA in hemiplegic chronic stroke patients: a single blind randomized controlled, crossover pilot study. *Toxicon.* 2017;138:145-150.
- [48] Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ i wsp. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology.* 2017;88(14):1321-1328.
- [49] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603459> (TOWER), kwiecień 2018.
- [50] McGuire J., Wissel J., Bensmail D., Scheschonka A., Simon O., Simpson D.M. Safety and efficacy of increasing doses of incobotulinumtoxinA (400U-800U) for upper and lower limb spasticity: The phase III tower study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2016; 97(10):e10-.

E. Opracowania (badania) wtórne

- [51] Dong Y, Wu T, Hu X i wsp. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(2):256-267.
- [52] Foley N, Pereira S, Salter K i wsp. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(5):977-989.
- [53] Ghasemi M, Salari M, Khorvash F i wsp. A literature review on the efficacy and safety of botulinum toxin: an injection in post-stroke spasticity. *Int J Prev Med.* 2013;4(Suppl 2):S147-158.
- [54] Lamb YN, Scott LJ. IncobotulinumtoxinA: A Review in Upper Limb Spasticity. *Drugs.* 2016;76(14):1373-1379.
- [55] Jost WH, Benecke R, Hauschke D i wsp. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1913-1926.
- [56] Kaku M, Simpson DM. Spotlight on botulinum toxin and its potential in the treatment of stroke-related spasticity. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1085-1099.
- [57] Santamato A. Safety and efficacy of incobotulinumtoxin A as a potential treatment for poststroke spasticity. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:251-263.
- [58] Zeuner KE, Deuschl G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of incobotulinumtoxinA influencing the clinical efficacy in post-stroke spasticity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(4):457-466.

- [59] CADTH <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2016/RB0976%20Botulinum%20Toxin%20for%20Spasticity%20Final.pdf>, kwiecień 2019.
- [60] Pellegrino M, Kanovsky P, Munin M i wsp. Duration of treatment effect of incobotulinumtoxina in upper limb spasticity. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2017; 98(10):e55-. [https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993\(17\)30718-9/pdf](https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993(17)30718-9/pdf), kwiecień 2019.
- [61] Munin M, Kanovsky P, Althaus M i wsp. Duration of treatment effect of incobotulinumtoxina in upper limb spasticity. Muscle and Nerve 2017 56:3 (592-).
- [62] Kaňovský P, Althaus M, Hanschmann A i wsp. Duration of treatment effect of incobotulinumtoxinA (Xeomin) in upper limb spasticity. Toxicon. 2016; 123(S2):S47.
- [63] Truong DD, Brodsky MA, LeWitt PA i wsp. Sustained efficacy of long-term incobotulinumtoxin-a (xeomin®; Botulinum neurotoxin type-a, free from accessory proteins) treatment for cervical dystonia, blepharospasm and upper limb post-stroke spasticity. Eur J Neurol. 2011;18:501.
- [64] Grafe S, Comes G, Benecke R i wsp. Overall clinical efficacy and overall tolerability of NT 201 (Botulinum neurotoxin free from complexing proteins). PM R. 2010;2(9):S32.
- [65] Munin M, Kanovsky P, Althaus M i wsp. Incobotulinumtoxina sustainably improves upper limb spasticity-pooled analysis of two phase 3 trials. Muscle and Nerve. 2017;56(3):590-.
- [66] Kaňovský P, Elovic EP, Munin MC i wsp. Sustained efficacy of incobotulinumtoxinA in upper-limb poststroke spasticity—Pooled analysis of 2 phase 3 trials. Toxicon. 2018;156:S56.
- [67] Kanovsky P, Pulte I, Grafe S i wsp. Significant and sustained efficacy of incobotulinumtoxinA in upper limb spasticity. Toxicon. 2013;68:115-116.
- [68] Kagaya H, Masakado Y, Saitoh E i wsp. Safety and tolerability of incobotulinumtoxinA for the treatment of upper and lower limb spasticity in Japanese subjects. Toxicon. 2018;156:S54.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Badania RCT z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w obydwu grupach

- [69] Santamato A, Micello M, Panza F i wsp. Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. Journal of the neurological sciences. 2014;347(1-2):39-43.
- [70] Santamato A, Micello M, Panza F i wsp. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2015;29(1):50-58.
- [71] Dressler D, Saberi FA, Kollwe K i wsp. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy. J Neural Transm (Vienna). 2015;122(2):327-333.
- [72] Barnes M, Schnitzler A, Medeiros L i wsp. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies—a randomized parallel-group study. Acta Neurol Scand. 2010;122(4):295-302.
- [73] Barnes M, Schnitzler A, Amaral e Silva A i wsp. NT201 (Xeomin®) - botulinum neurotoxin free from complexing proteins is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. 13th international conference of the movement disorders society. 2009; Paris, France.
- [74] Barnes M, Schnitzler A, Amaral A i wsp. Different dilutions of NT 201 (Xeomin®; botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2010;29(Suppl 2):245-246.
- [75] Barnes M, Schnitzler A, Amaral e Silva A i wsp. Different dilutions of NT 201 (Xeomin, botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. Journal of the neurological sciences. 2009;285(Suppl 1):S75.
- [76] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00465738>, kwiecień 2019.
- [77] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003036-30/GB>, kwiecień 2019.

Badania RCT potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, ostatecznie wykluczone na podstawie oceny homogeniczności

Botox® vs placebo

- [78] Simpson D, Gracies J, Yablon S i wsp. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(4):380-385.
- [79] Ward AB, Wissel J, Borg J i wsp. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX(R) Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med*. 2014;46(6):504-513.
- [80] Wissel J, Ganapathy V, Ward AB i wsp. OnabotulinumtoxinA Improves Pain in Patients With Post-Stroke Spasticity: Findings From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(1):17-26.
- [81] Cousins E, Ward A, Roffe C i wsp. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clinical rehabilitation*. 2010;24(6):501-513.
- [82] de Boer K, Arwert H, de Groot J i wsp. Shoulder pain and external rotation in spastic hemiplegia do not improve by injection of botulinum toxin A into the subscapular muscle. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(5):581-583.
- [83] Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI i wsp.: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia*, 2007;62(4):319-322.
- [84] Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM i wsp. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(12):1007-1019.
- [85] Richardson D, Sheean G, Werring D i wsp. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;69(4):499-506.

Dysport® vs placebo

- [86] Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil*. 2007;21(1):28-35.
- [87] Rosales R, Balcaitiene J, Berard H i wsp. Early abobotulinumtoxinA (Dysport) in post-stroke adult upper limb spasticity: ONTIME pilot study. *Toxins [Internet]*. 2018;10(7) (no pagination).
- [88] Rosales RL, Kong KH, Goh KJ i wsp. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(7):812-821.
- [89] Prazeres A, Lira M, Aguiar P i wsp. Efficacy of physical therapy associated with botulinum toxin type a on functional performance in post-stroke spasticity: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Neurology international*. 2018;10(2):20-23.
- [90] Shaw L, Rodgers H, Price C i wsp. BoTULS: a multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health technology assessment*. 2010;14(26):1-141.
- [91] Shaw LC, Price CIM, van Wijck FMJ i wsp. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011;42(5):1371-1379.
- [92] Smith S, Ellis E, White S i wsp. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clinical rehabilitation*. 2000;14(1):5-13.
- [93] Bhakta B, Cozens J, Chamberlain M i wsp. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;69(2):217-221.
- [94] Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil Med*. 2008;40(1):36-41.
- [95] Marco E, Duarte E, Vila J i wsp. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *Journal of rehabilitation medicine*. 2007;39(6):440-447.

- [96] Yelnik A, Colle F, Bonan I i wsp. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(8):845-848.
- [97] Lam K, Lau KK, So KK i wsp. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012

Badania w których nie podano rodzaju stosowanej toksyny botulinowej typu A

- [98] Abo M, Kakuda W, Yamada N i wsp. Repeated botulinum toxin type A injections in the severe upper limb hemiparesis. *Brain Inj*. 2014;28(5-6):784-785.
- [99] Abo M, Sase Y, Watanabe S i wsp. Four periodical botulinum toxin type A injections, followed by home-based functional training in poststroke patients with severe upper limb hemiparesis. *J Neurol Sci*. 2013;333:e560.
- [100] Aymard C, Mazzocchio R, Marchand-Pauvert V. Central effects of botulinum toxin A: Depression of spinal recurrent inhibition after injection of cal muscles in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;56:e396-e397.
- [101] Balcaitene J, Kurth H, Fheodoroff K i wsp. Patient-centered outcomes in upper limb spasticity: Results from a large international cohort study (ULIS-2). *Value Health*. 2013;16(7):A626.
- [102] Bhatt H, Danells C, Sharma S i wsp. The effect of combined upper limb rehabilitation and botulinum toxin injections on electrophysiological, clinical, and behavioural outcomes in post-stroke spasticity. *Stroke*. 2013;44(12):e227.
- [103] Chang C-L, Munin MC, Skidmore ER i wsp. Effect of baseline spastic hemiparesis on recovery of upper-limb function following botulinum toxin type A injections and postinjection therapy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(9):1462-1468.
- [104] Chen F, Chen Z, Liang X i wsp. Botulinum toxin type A for limb functional recovery in high spasticity patients with stroke. *Chinese journal of clinical rehabilitation*. 2003;7(25):3478-3479.
- [105] Chia NVC, Li LSW, Goh KJ i wsp. An international, prospective cohort to document the effectiveness of 1 cycle of BoNT/A based on attainment of individual person-centered goals in adult subjects suffering from upper limb spasticity following stroke (ULIS II): Subanalysis of the South Asian group of spasticity patients. *Toxicon*. 2015;93:S15-S16.
- [106] Demetrios M, Ng L, Khan F. The effectiveness of outpatient rehabilitation following botulinum toxin type A (BONT-A) treatment for upper and lower limb spasticity in persons with stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(6):716.
- [107] Denham SP. Augmenting occupational therapy treatment of upper-extremity spasticity with botulinum toxin A: a case report of progress at discharge and 2 years later. *Am J Occup Ther*. 2008;62(4):473-479.
- [108] Erhan B, Gumussu K, Kara B i wsp. Effects of intramuscular botulinum toxin injections on hemiplegic shoulder pain. *Toxicon*. 2018;156:S28-.
- [109] Esquenazi A, Mayer N, Lee S. Experience makes a difference: Data from the patient registry of outcomes in spasticity (PROS) Care World. *Toxicon*. 2015;93(SUPPL. 1):S24-.
- [110] Faux S, Aggarwal A, Baguley IJ i wsp. Botulinum toxin type A use and goal attainment in real-life clinical management of post-stroke upper limb spasticity: The ULIS II project. *Int J Stroke*. 2014;9:3.
- [111] Fheodoroff K, Ashford S, Jacinto J i wsp. Factors influencing goal attainment in patients with post-stroke upper limb spasticity following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical practice: sub-analyses from the Upper Limb International Spasticity (ULIS)-II Study. *Toxins (Basel)*. 2015;7(4):1192-1205.
- [112] Fheodoroff K, Jacinto JJ, Turner-Stokes L. Impact of early versus late treatment on goal areas in patients treated with botulinum-toxin A (BoNT-A) for post-stroke upper-limb-spasticity (ULIS-2-study). *J Neurol Sci*. 2013;333:e541.
- [113] Fheodoroff K, Jacinto JJ, Turner-Stokes L. Impact of therapeutic input on goal achievement in patients treated with botulinum-toxin A (BoNT-A) for post-stroke upper-limb-spasticity (ULIS-2 study). *J Neurol Sci*. 2013;333:e551-e552.
- [114] Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(5):355-363.
- [115] Goncalves L, Jacinto L, Paradinha S i wsp. Goal category influence on the success of post-stroke spasticity treatment with botulinum toxin type A. *Toxicon*. 2013;68:112.
- [116] Graham G. Efficacy and safety study of botulinum neurotoxin A with rehabilitation versus botulinum neurotoxin A alone in treatment of post-stroke spasticity. 2009.

- [117] Hlušík P, Opavský R, Veverka T i wsp. Treatment-induced change of cortical activation: fMRI evidence of the central effect of BoNT-A. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(3):e13-e14.
- [118] Hlustik P, Veverka T, Hok P i wsp. Cortical activity modulation by botulinum toxin type a in patients with post-stroke arm spasticity: Real and imagined hand movement. *Neurology.* 2014;82(10).
- [119] Hlustik P, Veverka T, Tomasova Z i wsp. Bont-related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis and arm spasticity following ischemic stroke. *Neurology.* 2012;78(1).
- [120] Igase M, Yamashita S, Fujisawa M i wsp. Effect of botulinum toxin therapy on blood pressure in patients with post-stroke upper limb spasticity. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39:265.
- [121] Jacinto L, Goncalves L, Paradinha S i wsp. Goal attainment analysis in post-stroke spasticity treatment with botulinum toxin type A. *Toxicon.* 2013;68:114-115.
- [122] Kanovsky P, Hlustik P, Opavsky R i wsp. Treatment-induced change of cortical activation: FMRI evidence of the central effect of botulinum toxin A in idiopathic dystonia and post-stroke spasticity. *Toxicon.* 2013;68:79.
- [123] Lai J, Francisco G, Willis F. Dynamic splinting after treatment with botulinum toxin type-A: a randomized controlled pilot study. *Advances in therapy.* 2009;26(2):241-248.
- [124] Lannin N, English C, Levy T i wsp. Design and feasibility of a randomized clinical trial to evaluate the effect of intensive rehabilitation following botulinum toxin injections in neurological patients with spasticity. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(6):717.
- [125] Lannin N, Ratcliffe J, Crotty M i wsp. Feasibility study of a randomized controlled trial protocol to examine clinical and cost effectiveness of therapy after botulinum toxin-A in people with spasticity after stroke. *Int J Stroke.* 2012;7:29.
- [126] Reuter I, Mehnert P, Beautiful-Adibo A i wsp. Change in the spastic pattern-a result of treatment with botulinum toxin A? *Aktuel Neurol.* 2011;38(2).
- [127] Veverka T, Hlušík P, Hok P i wsp. Botulinum toxin A modulates parietal cortex activation in post-stroke arm spasticity. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45:151.
- [128] Veverka T, Hlušík P, Tomášová Z i wsp. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2012;19:405.
- [129] Veverka T, Hlušík P, Tomášová Z i wsp. Modulation of cortical activity in patients suffering from upper arm spasticity following stroke and treated with botulinum toxin-a: Movement mental simulation vs. motor paradigm. *Eur J Neurol.* 2011;18:563.
- [130] Viriyavejakul A, Vachalathiti R, Pongvarin N. Botulinum treatment for post-stroke spasticity: low dose regime. *J Med Assoc Thai.* 1998; 81(6):413-422.
- [131] Jabbari B, Grazko M, Polo K i wsp. Botulinum toxin a effectiveness against spasticity and muscle spasms. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1995;76:1063.
- [132] Hung JW, Wu CY, Chang KC i wsp. Comparative hybrid effects of combining botulinum toxin A injection with bilateral robot-assisted, mirror or task-oriented therapy for upper extremity spasticity in patients with chronic stroke. *Annals of physical and rehabilitation medicine.* 2018;61(Suppl 1): e71.
- [133] Li J, Xu G, Wang X, Mao Y. Dose-effect relationship of botulinum toxin type A in spasticity - preliminary study. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2006; 20(1):197.

Badania nierandomizowane, w których stosowano produkt leczniczy Botox® i Dysport®

- [134] Barden HLH, Baguley IJ, Nott MT i wsp. Quantifying patterns of upper limb motor change following BTX-A injection in adult spasticity management. *Brain Inj.* 2015;29(12):1452-1459.
- [135] Çoban A, Matur Z, Hanagasi H.A, Parman Y. Efficiency of repeated botulinum toxin type-a injections in post-stroke distal limb spasticity. *Journal of Neurological Sciences* 2014 31:1 (21-27).
- [136] Bensmail D, Kocer S, Aymard C. Study of clinical and BoNT-A injection profiles of adult patients in France suffering from upper limb spasticity. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55:e335+e338-e339.
- [137] Turner-Stokes L, Ashford S, Nair A. Physical therapy and botulinum toxin-A (BoNT-A)-The temporal relationship between spasticity reduction and functional gain. *PM R.* 2010;2(9):S13-S14.

Badania nierandomizowane, w których stosowano produkt leczniczy Botox®

- [138] Albani G, Cimolin V, Galli M i wsp. Use of surface EMG for evaluation of upper limb spasticity during botulinum toxin therapy in stroke patients. *Funct Neurol.* 2010;25(2):103-107.
- [139] Demiryürek BE, Gündoğdu AA. The evaluation of botulinum toxin injection effect for poststroke spasticity treatment. *Turk Noroloji Dergisi.* 2017; 23(1):15-20.
- [140] Amano S, Takebayashi T, Hanada K i wsp. Constraint-Induced Movement Therapy After Injection of Botulinum Toxin Type A for a Patient With Chronic Stroke: One-Year Follow-up Case Report. *Phys Ther.* 2015;95(7):1039-1045.
- [141] Bergfeldt U, Borg K, Kullander K i wsp. Focal spasticity therapy with botulinum toxin: effects on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients. *J Rehabil Med.* 2006;38(3):166-171.
- [142] Carda S, Molteni F. Taping versus electrical stimulation after botulinum toxin type A injection for wrist and finger spasticity. A case-control study. *Clinical rehabilitation.* 2005;19:621-626.
- [143] Clark PC, Aycock DM, Reiss A i wsp. Potential benefits for caregivers of stroke survivors receiving BTX-A and exercise for upper extremity spasticity. *Rehabil Nurs.* 2015;40(3):188-196.
- [144] Cousins E, Ward AB, Roffe C i wsp. Quantitative measurement of poststroke spasticity and response to treatment with botulinum toxin: a 2-patient case report. *Phys Ther.* 2009;89(7):688-697.
- [145] Esquenazi A, Lee S, Mayer N i wsp. Patient Registry of Spasticity Care World: Data Analysis Based on Physician Experience. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(12):881-888.
- [146] Esquenazi A, Mayer N, Garreta R. Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2008;87:305-311.
- [147] Gaverth J, Eliasson A-C, Kullander K i wsp. Sensitivity of the NeuroFlexor method to measure change in spasticity after treatment with botulinum toxin A in wrist and finger muscles. *J Rehabil Med.* 2014;46(7):629-634.
- [148] Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S i wsp. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. *Neuroreport.* 1997;8(14):3039-3044.
- [149] Gordon M, Brashear A, Elovic E i wsp. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology.* 2004;63(10):1971-1973.
- [150] Grazko M, Polo K, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology.* 1995;45(4):712-717.
- [151] Hurvitz EA, Conti GE, Brown SH. Changes in movement characteristics of the spastic upper extremity after botulinum toxin injection. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(3):444-454.
- [152] Kakuda W, Abo M, Momosaki R i wsp. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2012;48(1):47-55.
- [153] Lagalla G, Danni M, Reiter F i wsp. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(4):377-384; quiz 391-394.
- [154] Levy CE, Giuffrida C, Richards L i wsp. Botulinum toxin a, evidence-based exercise therapy, and constraint-induced movement therapy for upper-limb hemiparesis attributable to stroke: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(9):696-706.
- [155] Lim Y-H, Choi E-H, Lim JY. Comparison of Effects of Botulinum Toxin Injection Between Subacute and Chronic Stroke Patients: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(7):e2851.
- [156] Nagatomi A, Kimura H. Use of botulinum toxin a in post-stroke patients with severe upper and lower limbs spasticity. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:47.
- [157] Page SJ, Elovic E, Levine P i wsp. Modified constraint-induced therapy and botulinum toxin A: a promising combination. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82(1):76-80.
- [158] Pandyan AD, Vuadens P, van Wijck FMJ i wsp. Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type A)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of Botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. *Clin Rehabil.* 2002;16(6):654-660.
- [159] Pedreira G, Cardoso E, Melo A. Botulinum toxin type A for refractory post-stroke shoulder pain. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2A):213-215.

- [160] Rousseaux M, Kozłowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol*. 2002;249(1):76-84.
- [161] Sampaio C, Ferreira JJ, Pinto AA i wsp. Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin Rehabil*. 1997;11(1):3-7.
- [162] Schramm A, Ndayisaba J-P, Auf dem Brinke M i wsp. Spasticity treatment with onabotulinumtoxin A: data from a prospective German real-life patient registry. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(5):521-530.
- [163] Sławek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci*. 2005;26(1):32-39.
- [164] Takebayashi T, Amano S, Hanada K i wsp. Therapeutic synergism in the treatment of post-stroke arm paresis utilizing botulinum toxin, robotic therapy, and constraint-induced movement therapy. *PM R*. 2014;6(11):1054-1058.
- [165] Takekawa T, Abo M, Ebihara K i wsp. Long-term effects of injection of botulinum toxin type A combined with home-based functional training for post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. *Acta Neurol Belg*. 2013;113(4):469-475.
- [166] Takeuchi T. Passive ROM rehabilitation immediately following botulinum toxin injection improves outcome in post-stroke spasticity. *Mov Disord*. 2016;31:S91-S92.
- [167] Thomas AM, Simpson DM. Contralateral weakness following botulinum toxin for poststroke spasticity. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):443-448.
- [168] Tomasova Z, Hluščík P, Kral M i wsp. Cortical activation changes in patients suffering from post-stroke arm spasticity and treated with botulinum toxin a. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):337-344.
- [169] Trompetto C, Bove M, Avanzino L i wsp. Intrafusal effects of botulinum toxin in post-stroke upper limb spasticity. *Eur J Neurol*. 2008;15(4):367-370.
- [170] Wang H-C, Hsieh L-F, Chi W-C i wsp. Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(4):272-278.
- [171] Yablon S, Brin M, Vandenberg A i wsp. Dose response with onabotulinumtoxinA for post-stroke spasticity: a pooled data analysis. *Movement disorders*. 2011;26(2):209-215.
- [172] Yamada N, Kakuda W, Kondo T i wsp. Local muscle injection of botulinum toxin type a synergistically improves the beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy in post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):290-298.
- [173] Jiang L, Dou ZL, Wang Q i wsp. Evaluation of clinical outcomes of patients with post-stroke wrist and finger spasticity after ultrasonography-guided BTX-A injection and rehabilitation training. *Frontiers in Human Neuroscience* 2015 9:september Article Number 485.
- [174] Veverka T1, Hluščík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012 Aug 15;319(1-2):89-95.
- [175] Turkel CC, Dru RM, Daggett S i wsp. Neutralizing antibody formation is rare following repeated injections of a low protein formulation of botulinum toxin type A (BTX-A) in patients with poststroke spasticity. *American academy of neurology. 54th annual meeting*. 2002.
- [176] LaVallee J, Royer R, Smith G. Prevalence of Bleeding Complications Following Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Injections in Patients on Anticoagulation or Antiplatelet Therapy. *PM and R*. 2017;9(12):1208-1216.
- [177] Gordon M, Brashear A, Elovic E, Kassicheh D, Marciniak C, Gonzaga-Camfield R, i in. A multicenter, open-label study of the safety and efficacy of repeated botulinum toxin type A doses in poststroke, focal, upper limb spasticity. *Neurology*. 2002;58(Suppl 3):A221.

Brak wyodrębnienia wyników dla produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu

- [178] Amorelli G, Vasconcellos L, Spitz M i wsp. Quality of life and epidemiological profile of patients undergoing botulinum toxin treatment. *Movement disorders*. 2016; 31:S169.
- [179] Amorelli G, Spitz M, Pereira LR i wsp. Quality of life and epidemiological profile of patients undergoing botulinum toxin treatment. *Rev Bras Neurol*. 2017; 53(2):23-26.

- [180] Ashford S, Fheodoroff K, Jacinto J i wsp. Impact of soft-tissue-shortening on goal achievement in patients treated with botulinum-toxin a (BONT-A) for post-stroke upper-limb-spasticity (ULIS-2 study). *J Neurol Sci.* 2013;333:e546.
- [181] Ashford S, Turner-Stokes L, Jacinto J i wsp. Outcomes related to mobility in patients treated with botulinum toxin a (BoNT-A) for post-stroke upper-limb spasticity (ULIS-2-Study). *J Neurol Sci.* 2013;333:e549-e550.
- [182] Bensmail D, Hanschmann A. Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: Results from two cross-sectional surveys of patients and physicians. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57:e46.
- [183] Cantú-Brito C, Simon O, Harriss J. Spasticity in practice (space): A prospective, non-interventional, openlabel study of botulinum toxin type a in treatment-naïve patients with spasticity. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:844-845.
- [184] Carvalho MP de, Pinto D, Gorayeb M i wsp. Analysis of a 15-years' experience in including shoulder muscles, when treating upper-limb spasticity post-stroke with botulinum toxin type A. *Top Stroke Rehabil.* 2018;25(3):194-202.
- [185] Fheodoroff K, Dressler D, Woldag H i wsp. Use of concomitant therapies in real-life clinical management of patients with poststroke upper limb spasticity treated with botulinum toxin: German-Austrian subgroup of the ULIS II study. *Toxicon.* 2015;93:S26.
- [186] Harriss J, Simon O, Li J i wsp. Patients' baseline characteristics in SPACE, an international, non-interventional study of botulinum toxin treatment for spasticity. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57:e47.
- [187] Harriss J, Simon O, Roche N i wsp. Space: An international, non-interventional study of botulinum toxin formulations in treatment-naïve patients with spasticity. *PM R.* 2013;5(9):S163-S164.
- [188] Harriss J, Wissel J, Simon O i wsp.SPAsTicity in PractiCE (SPACE)-an international, observational study of botulinum toxin type A in spasticity. *Eur J Neurol.* 2016;23:726.
- [189] Jacinto J, Fheodoroff K, Ashford S i wsp. Factors influencing goal attainment in patients with poststroke upper limb spasticity following treatment with botulinum neurotoxin A in real-life clinical practice: Subanalyses from the Upper Limb International Spasticity (ULIS)-II Study. *Toxicon.* 2015;93:S33-S34.
- [190] Jeddi MF, Openshaw L, Tun PK i wsp. Botulinum toxin injections for post stroke spasticity; The Royal Berkshire Hospital experience, United Kingdom. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37:301.
- [191] Matos J, Pereira CE, Albuquerque N i wsp. Is botulinum toxin treatment any different for post-stroke and post-TBI spasticity? Doses and target muscles. *Toxicon.* 2018;156:S78.
- [192] Picelli A, Santamato A, Cosma M i wsp. Role of early botulinum toxin type A injection in the treatment of patients with poststroke spasticity: Preliminary results of an observational study. *Toxicon.* 2018;156:S92.
- [193] Pokhobov D, Abramov V, Nesterova Y. The efficacy of botulinum toxin injections in deep muscles of upper limb with and without using needle electrical stimulation. *J Neurol Sci.* 2013;333:e103.
- [194] Prasad R, Ashford S, Turner-Stokes L. The Upper Limb International Spasticity (ULIS-II) Study: UK versus global results. *Int J Stroke.* 2014;9:17.
- [195] Ramos CJ, Fernández MDA, Martínez SS i wsp. Botulinum toxin type a for the treatment of neurological diseases: Drug utilisation review. *Euro J Hosp Pharm Sci Pra.* 2017;24:A155.
- [196] Robinson S, Swinton C, Woodbridge G i wsp. Use of occupational therapy, physiotherapy and standardised measures in management of post-stroke upper limb spasticity: The ULIS II project. *Int J Stroke.* 2014;9:3.
- [197] Roche N. SPACE: International, non-interventional study of botulinum toxin in treatment of spasticity. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58:e82.
- [198] Turner-Stokes L, Ashford S, Jacinto J i wsp. Botulinum toxin a in upper limb spasticity management: Baseline data from the upper limb international spasticity (ULIS)-III study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018;32(4-5):340-341.
- [199] Turner-Stokes L, Ashford S, Jacinto J i wsp. Outcomes related to passive function in a cohort of patients treated with botulinum toxin a (bont-a) for post-stroke upper limb spasticity-ulis II study. *PM R.* 2013;5(9):S235.
- [200] Turner-Stokes L, Ashford S, Jacinto J i wsp. Relief of spasticity-related pain with botulinum neurotoxin-A (bont-A) in real life practice. Post-Hoc analysis from a large international cohort series. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018;32(4-5):338-339.
- [201] Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J i wsp. Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULIS-II): A large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with

- botulinum toxin a in real-life clinical management. *BMJ Open*. 2013;3(6).
- [202] Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J. Outcomes related to active function in a cohort of patients treated with botulinum toxin a (BoNT-A) for post-stroke upper limb spasticity-ulis II study. *PM R*. 2013;5(9):S240.
- [203] Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J. Upper limb international spasticity study-II (ULIS-II): Results of a large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin a in real-life clinical management. *PM R*. 2013;5(9):S238-S239.
- [204] Turner-Stokes L, Jacinto J, Fheodoroff K. Outcomes related to pain in a cohort of patients treated with botulinum toxin a (BONT-A) for post-stroke upper limb spasticity-ulis II study. *PM R*. 2013;5(9):S243.
- [205] Wissel J, Harriss J, Simon O i wsp. SPAsitivity in PractiCE (SPACE)-An international, observational study of botulinum toxin type A in spasticity. *Mov Disord*. 2016;31:S305-S306.
- [206] Wissel J, Harriss JP, Simon O i wsp. An international, observational study of botulinum toxin type a in spasticity-spasticity in practice (space). *PM R*. 2016;8(9):S281.
- [207] Stuve T, Fortunato J, Gorayev M, Jacinto J. Outpatient clinic approach for the management of post-stroke spasticity with botulinum toxin: Long term experience of a reference cente Neurorehabilitation and Neural Repair 2018 32:4-5 (412).

Brak podania/ wyodrębnienia wyników dla pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej

- [208] Dressler D: Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol*, 2009;16(Suppl.2):2-5.
- [209] Datta PK, Robertson A. Switching botulinum toxin formulations from onabotulinumtoxina to incobotulinumtoxina: Experience from a spasticity outpatient clinic. *PM R*. 2015;7(9):S109-S110.
- [210] Wissel J, Bensmail D, Simon O i wsp. Dose titration of incobotulinumtoxinA for the treatment of multifocal upper- and lower-limb spasticity. *Toxicon*. 2018;156:S115.
- [211] Wissel J, Scheschonka A, Flatau-Baqué B i wsp. Escalating IncobotulinumtoxinA (400-800U) doses improve treatment efficacy and reduce disability due to multifocal upper-and lowerlimb spasticity with good tolerability. *Int J Stroke*. 2016;11(4):20.
- [212] Marvulli R, Mastromauro L, Romanelli E i wsp. How botulinum toxin type A- occupational therapy (OT)-functional electrical stimulation (FES) modify spasticity and functional recovery in patients with upper limb spasticity post stroke. *Clinical Immunology, Endocrine and Metabolic Drugs*. 2016(3)1:62-67.
- [213] Ianieri G, Marvulli R, Gallo GA i wsp. "Appropriate Treatment" and Therapeutic Window in Spasticity Treatment with IncobotulinumtoxinA: From 100 to 1000 Units. *Toxins (Basel)*. 2018;10(4).

Dawkowanie produktu leczniczego Xeomin® niezgodne z ChPL

- [214] Santamato A, Panza F, Ranieri M i wsp. Efficacy and safety of higher doses of botulinum toxin type A NT 201 free from complexing proteins in the upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(3):469-476.
- [215] Santamato A, Panza F, Intiso D i wsp. Long-term safety of repeated high doses of incobotulinumtoxinA injections for the treatment of upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neurol Sci*. 2017;378:182-186.
- [216] Intiso D, Simone V, Santamato A i wsp. High dose of botulinum toxin type A in the treatment of adult post-stroke spasticity. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(4):441.
- [217] Invernizzi M, Carda S, Baricich A i wsp. Heart rate variability (HRV) modifications in adult hemiplegic patients after botulinum toxin type A (NT-201) injection. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57:e47-e48.
- [218] Carda S. Treatment of multifocal spasticity with high-doses of incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57:e47.
- [219] McGuire J, Wissel J, Bensmail D, Scheschonka A, Flatau-Baque B, Simon O, i in. Efficacy of incobotulinumtoxina in the treatment of shoulder spasticity. *PM and R Conference: 2017 annual assembly of the american academy of physical medicine and rehabilitation, AAPM and r 2017 United states*. 2017;9(9 Supplement 1):S158.

Abstrakty konferencyjne - brak podania liczbowych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii

- [220] Scalise A, Grasseti L, Troiero K i wsp. Treating poststroke spasticity: A novel approach. *Toxicon*. 2018;156:S101-S102.
- [221] Bensmail D, Roche N, Laffont I i wsp. TOWER: Design and results of an open-label incobotulinumtoxinA dose-titration study (up to 800 U) in upper and lower limb spasticity. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2015;58(SUPPL.

1):e83-.

Niezgodny język publikacji (hiszpański)

[222] Duarte E, Marco E, Cervantes C. Effects of botulinum toxin type A and electrostimulation on distal flexor spasticity of the upper limb in stroke. Randomized clinical trial. *Rehabilitacion (madr)*. 2011;45(3):194-201.

Badania nierandomizowane, w których stosowano produkt leczniczy Dysport®

[223] Akulov M, Orlova O, Zaharov V i wsp. Botulinum toxin a injections under electromyographic guidance in patients with upper limb spasticity. *Journal of the neurological sciences*. 2015;357:e350.

[224] Bakheit A, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait - A pilot study. *Disability and rehabilitation*. 2002;24(10):519-522.

[225] Bakheit AMO, Fedorova NV, Skoromets AA i wsp. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1558-1561.

[226] Cardoso E, Pedreira G, Prazeres A i wsp. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3A):592-595.

[227] Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C i wsp. Effect of upper limb botulinum toxin injections on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients. *Stroke*. 2009;40(7):2589-2591.

[228] Esquenazi A, Gracies J-M, Picaut P i wsp. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves functional outcomes after single and repeat dosing in adults and children with spasticity. *Toxicon*. 2018;156:S30-S31.

[229] Gracies J-M, McAllister P, Khatkova S i wsp. Abobotulinumtoxina injections in patients with upper and lower limb spastic paresis and impaired function following stroke or traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2018;32(4-5):340.

[230] Gracies J-M, O'Dell M, Vecchio M i wsp. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve*. 2018;57(2):245-254.

[231] Jacinto J, Balcaitiene J, Maisonobe P i wsp. Relationship between abobotulinumtoxina injections into shoulder muscles and patient centred primary goal selection and achievement: sub-analyses from the upper limb international spasticity (ULIS)-II study. *PM and R*. 2016;8(9 Supplement):S262.

[232] Jost WH, Hefter H, Reissig A i wsp. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of post-stroke arm spasticity: results of the German-Austrian open-label post-marketing surveillance prospective study. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):86-90.

[233] Kovalenko A, Misikov V, Sinelnikov K. Determination of intramuscular motor endpoint for the effective administration of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(4-5):393.

[234] Lejeune T, Boyer F, Khatkova S i wsp. Abobotulinumtoxina injections in shoulder muscles: results from a real world (ULIS-II) and a phase 3 (AUL) study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2018. 32(4-5):331.

[235] Sun S-F, Hsu C-W, Hwang C-W i wsp. Application of combined botulinum toxin type A and modified constraint-induced movement therapy for an individual with chronic upper-extremity spasticity after stroke. *Phys Ther*. 2006;86(10):1387-1397.

[236] Turner-Stokes L, Ashford S. Serial injection of botulinum toxin for muscle imbalance due to regional spasticity in the upper limb. *Disabil Rehabil*. 2007;29(23):1806-1812.

[237] Wissel J, Hoonhorst M, Müngersdorf M i wsp. First results from the early bird study, a prospective, noninterventional study to assess effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in poststroke upper limb spasticity in relation to timing of treatment. *Toxicon*. 2018;156:S115-S116.

[238] Yelnik AP, Colle FMC, Bonan IV. Treatment of pain and limited movement of the shoulder in hemiplegic patients with botulinum toxin a in the subscapular muscle. *Eur Neurol*. 2003;50(2):91-93.

Badania nierandomizowane, w których stosowano neu-BoNT-A

[239] Lee SY, Jeon YT, Kim BR i wsp. Combined treatment of botulinumtoxin and robot-assisted rehabilitation therapy on poststroke, upper limb spasticity: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9468.

Badania RCT i nonRCT - niezgodna interwencja/dawka interwencji lub brak wspólnego komparatora do porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin®

- [240] Devier D, Harnar J, Lopez L i wsp. Rehabilitation plus OnabotulinumtoxinA Improves Motor Function over OnabotulinumtoxinA Alone in Post-Stroke Upper Limb Spasticity: A Single-Blind, Randomized Trial. *Toxins (Basel)*. 2017;9(7).
- [241] Gracies J, Lugassy M, Weisz D i wsp. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009;90(1):9-16.e2.
- [242] Kaji R, Miyashiro A, Furumoto T i wsp. Comparative clinical study of A1 and A2 subtypes of botulinum toxin preparations for post-stroke spasticity: proof-of-concept randomized controlled phase 2/3 trial. *Movement disorders*. 2015;30:S552-S553.
- [243] Kaji R, Miyashiro A, Sato N i wsp. Randomised double-blind clinical trial of botulinum toxin subtype A2 (A2NTX) in comparison with subtype a1 (onabotulinumtoxinA) (Clinical-Trials.Gov NCT01910363). *Neurology [Internet]*. 2015;84.
- [244] Lannin N, Ada L, English C i wsp. Effect of adding upper limb rehabilitation to botulinum toxin-A on upper limb activity after stroke: protocol for the INTENSE trial. *International journal of stroke*. 2018;13(6):648-653.
- [245] Larrazet S, Joste R, Stefan A i wsp. Hemiplegic shoulder pain: comparison of two sites of intramuscular injections of botulinum toxin type A, „epautox” study. *Annals of physical and rehabilitation medicine Conference*. 2016;59:e72.
- [246] Lim J, Koh J, Paik N. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(1):126-131.
- [247] Mayer N, Whyte J, Wannstedt G i wsp. Comparative impact of 2 botulinum toxin injection techniques for elbow flexor hypertonia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(5):982-987.
- [248] Morel C, Hauret I, Andant N i wsp. Efficacy of two injection-site localisation techniques for botulinum toxin injections: a single-blind, crossover, randomised trial protocol among adults with hemiplegia due to stroke. *BMJ Open*. 2016;6(11):e011751.
- [249] Picelli A, Lobba D, Midiri A i wsp. Botulinum toxin injection into the forearm muscles for wrist and fingers spastic overactivity in adults with chronic stroke: a randomized controlled trial comparing three injection techniques. *Clinical rehabilitation*. 2014;28(3):232-242.
- [250] Santamato A, Notarnicola A, Panza F i wsp. SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type a injection for post-stroke spasticity-a prospective randomized trial. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(2):283-291.
- [251] Spasticity L, Single-Blind A, Devier D i wsp. OnabotulinumtoxinA plus rehabilitation improves functional outcome in post-stroke upper. *Annals of neurology*. 2012;72:S34.
- [252] Sun S-F, Hsu C-W, Sun H-P. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(1):34-41.
- [253] Zeuner KE, Knutzen A, Kuhl C i ws. Functional impact of different muscle localization techniques for Botulinum neurotoxin A injections in clinical routine management of post-stroke spasticity. *Brain Inj*. 2017;31(1):75-82.
- [254] Wu YT, Yu HK, Chen LR i wsp. Extracorporeal Shock Waves Versus Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Poststroke Upper Limb Spasticity: a Randomized Noninferiority Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018;99(11):2143-2150.
- [255] Kent R, Robertson A, Tennant A. Optimising botulinum toxin (BTX-A) treatment of upper limb spasticity in stroke using orthotics and physiotherapy: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2006;20(1):196.
- [256] Robertson AJ, RM Kent, A Tennant A randomized controlled trial of orthotics and physiotherapy among those treated with botulinum toxin (BtxA) for upper limb spasticity in stroke *Clinical rehabilitation*. 2008; 22(7):664-665.
- [257] Pennati G, Da Re C, Messineo I i wsp. How could robotic training and botulinum toxin be combined in chronic post stroke upper limb spasticity? A pilot study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2015;51(4):381-387.

- [258] Hesse S, Mach H, Frohlich S i wsp. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(3):237-245.
- [259] Werner C, Mach H, Fröhlich S i wsp. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: A randomized controlled trial. *Toxicon.* 2013; 68:122.
- [260] Hesse S, Mach H, Behrend S i wsp. Highly paretic patients within four to six weeks after stroke: An early Botulinum Toxin A treatment may prevent a disabling finger flexor spasticity six months later. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(4):439-440.
- [261] Werner C, Mach H, Melzer I i wsp. Highly paretic patients within four to six weeks after stroke: An early botulinum toxin A treatment may prevent a disabling finger flexor spasticity six months later. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011;54:e137.
- [262] Mach H, Melzer I, Werner C i wsp. The early injection of BTX-A in subacute stroke patients with incipient Fingerbeugespastik prevents the development of severe spasticity in the course. *Aktuel Neurol [Internet].* 2011;38(2).
- [263] Fehlings D, Rang M, Glazier J i wsp. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol.* 2001;8 Suppl 5:145-149.
- [264] Robertson AJ, RM Kent, A Tennant. A randomized controlled trial of orthotics and physiotherapy among those treated with botulinum toxin (BtxA) for upper limb spasticity in stroke. *Clinical rehabilitation.* 2008; 22(7):664-665.
- [265] Intiso D, Simone V, Di Rienzo F i wsp. High doses of a new botulinum toxin type A (NT-201) for the treatment of severe spasticity in adult subjects following brain injury. *Brain Injury.* 2014;28(5-6)781-.

Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów po udarze

- [266] Pedrera i Mulero D, Buxó i Masip X, Pérez ME i wsp. Spasticity-related pain treated with botulinum toxin. *Toxicon.* 2018;156:S83.

Protokół badania

- [267] Lindsay C, Simpson J, Ispoglou S i wsp. The early use of botulinum toxin in post-stroke spasticity: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014;15:12.
- [268] Borg J, Ward AB, Wissel J i wsp. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med.* 2011;43(1):15-22.
- [269] Kong KH, Balcaitiene J, Berard H i wsp. Effect of early use of AbobotulinumtoxinA after stroke on spasticity progression: Protocol for a randomised controlled pilot study in adult subjects with moderate to severe upper limb spasticity (ONTIME pilot). *Contemp Clin Trials Commun.* 2017;6:9-16.
- [270] Rodgers H, Shaw L, Price C i wsp. Study design and methods of the BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Trials.* 2008;9:59.
- [271] Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ i wsp. Tower: Design of an open-label incobotulinumtoxinA dose-titration study (up to 800 u) in lower and upper limb spasticity. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2014; 57S:e42-e49.

Opisy pojedynczych przypadków

- [272] Nikbakht A, Karshenas A, Gazerani P. Botulinum neurotoxin type A combined with functional electrical stimulation for upper-limb poststroke spasticity with pain. *Future Neurology.* 2018;13(4):191-198.
- [273] Kassam A, Phadke CP, Ismail F i wsp. Managing upper extremity clonus with intramuscular botulinum toxin-A injections in a patient poststroke. *PM R.* 2015;7(5):542-546.
- [274] Nagpal AS, Eckmann MS, Benfield J. A Novel Use of Regional Anesthesia for Spastic Hemiplegia Evaluation and Treatment: A Case Report. *PM R.* 2016;8(2):180-182.
- [275] Nikbakht A, Karshenas A, Gazerani P. Botulinum neurotoxin type A combined with functional electrical stimulation for upper-limb poststroke spasticity with pain/ *Future Neurology.* 2018;13(4): 191-198.
- [276] Benson JA. A case study investigating the efficacy of two treatments, botox and SaebFlex in reduced hand function due to flexor spasticity. *Physiotherapy (United Kingdom)* 2019 105 Supplement 1 (e114-e115).
- [277] de-Torres I. Treatment of spasticity due to thrombotic brain injury with incobotulinumtoxinA: A case report. *Toxicon.* 2018;156:S23.

- [278] Camoes-Barbosa A, Neves A-F. The Analgesic Effect of Abobotulinum and Incobotulinum Toxins Type A in Central Poststroke Pain: Two Case Reports. *PM R.* 2016;8(4):384-387.
- [279] Camoes-Barbosa A, Mendes I, Medeiros L. Contralateral upper limb weakness following botulinum toxin A injection for poststroke spasticity. *Toxicon.* 2018;156:S13-S14.
- [280] Falso M, Galluso R, Malvicini A. Functional influence of botulinum neurotoxin type A treatment (Xeomin®) of multifocal upper and lower limb spasticity on chronic hemiparetic gait. *Neurol Int.* 2012;4(2):32-34.
- [281] Rekan T, Lunde T, Ader T. Long-term effects of high doses of incobotulinumtoxinA (Xeomin) for treatment of spasticity. *Toxicon.* 2015;93:S51-S52.
- [282] Santamato A, Panza F, Filoni S i wsp. Effect of botulinum toxin type A, motor imagery and motor observation on motor function of hemiparetic upper limb after stroke. *Brain Inj.* 2010;24(9):1108-1112.
- [283] Santamato A, Ranieri M, Panza F i wsp. Effectiveness of switching therapy from complexing protein-containing botulinum toxin type A to a formulation with low immunogenicity in spasticity after stroke: a case report. *J Rehabil Med.* 2012;44(9):795-797.

Artykuły wtórne, niesystematyczne

- [284] Bakheit AM. Optimising the methods of evaluation of the effectiveness of botulinum toxin treatment of post-stroke muscle spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(5):665-666.
- [285] Borgohain R, Sitajayalakshmi S, Mani J i wsp. Botulinum toxin in post-stroke spasticity. *Neurol India.* 2002; 50 Suppl:S94-S101.
- [286] Charles PD. Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(22 Suppl 6):S11-23.
- [287] Esquenazi A. Improvements in healthcare and cost benefits associated with botulinum toxin treatment of spasticity and muscle overactivity. *Eur J Neurol.* 2006;13(Suppl.4):27-34.
- [288] Hesse S, Brandl-Hasse B, Bardeleben A i wsp. Botulinum toxin A treatment of adult upper and lower limb spasticity. *Drugs & aging.* 2001;18(4):255-262.
- [289] Landau W, Dobkin B, Buitrago M i wsp. Botulinum toxin for spasticity after stroke. *New england journal of medicine.* 2003;348(3):258-259.
- [290] Orsini M, Leite MAA, Chung TM i wsp. Botulinum neurotoxin type A in neurology: Update. *Neurol Int.* 2015;7(2):31-35.
- [291] Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res.* 2007;5(2):132-138.
- [292] Shaw L, Rodgers H. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(12):1713-1725.
- [293] Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit-risk assessment. *Drug Saf.* 2006;29(1):31-48.
- [294] Teasell R, Foley N, Salter K. Botulinum Toxin in the Treatment of Upper and Lower Limb Spasticity Post Stroke. *The Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation (EBRSR) - Appendix-Spasticity.* 2010;1-28.
- [295] Kwakkel G, Meskers C. Botulinum toxin A for upper limb spasticity. *Lancet neurology.* 2015;14:969-971.
- [296] Bell KR, Williams F. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(4):821-835.
- [297] Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol.* 2002;9 Suppl 1:42-47; discussion:53-61.

Artykuły wtórne, nieadekwatna interwencja/dawka interwencji lub populacja

- [298] Demetrios M, Khan F, Turner-Stokes L i wsp. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2013;(6).
- [299] Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW i wsp. Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(3):229-238.
- [300] Chen J, Dashtipour K, Braun L. Systematic literature review of abobotulinumtoxina in clinical trials for therapeutic uses. *Neurology [Internet].* 2013;80.
- [301] Farag J, Reebye R, Ganzert C i wsp. Casting as an adjunct to botulinum neurotoxin injection for limb spasticity in adults: A systematic review. *Toxicon.* 2018;156:S31-S32.

- [302] Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L i wsp. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1547-1551.
- [303] Iskedjian M, Van Zandijcke M, Stoquart G i wsp. Meta-analysis of botulinum toxin A (Dysport®) in post-stroke upper-limb spasticity. *Journal of neurology*. 2010;257:S117-.
- [304] Jost WH. AbobotulinumtoxinA for the treatment of upper limb spasticity. *Clin Invest*. 2014;4(9):847-865.
- [305] Patel P, Manack A. A compilation of spasticity studies evaluating onabotulinumtoxin A. *Neurology [Internet]*. 2014;82(10 SUPPL. 1).
- [306] Synnot A, Chau M, Pitt V i wsp. Interventions for managing skeletal muscle spasticity following traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(11). doi:10.1002/14651858.CD008929.pub2
- [307] Rosales RL, Efendy F, Teleg ES i wsp. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016;371:6-14.
- [308] Santamato A, Micello MF, Ranieri M i wsp. Employment of higher doses of botulinum toxin type A to reduce spasticity after stroke. *J Neurol Sci*. 2015;350(1-2):1-6.
- [309] Santamato A, Panza F. Benefits and Risks of Non-Approved Injection Regimens for Botulinum Toxins in Spasticity. *Drugs*. 2017;77(13):1413-1422.
- [310] Naumann M, Carruthers A, Carruthers J i wsp. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX(R)) across multiple indications. *Mov Disord*. 2010;25(13):2211-2218.
- [311] Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(7):981-990.
- [312] Baricich A, Picelli A, Santamato A i wsp. Safety Profile of High-Dose Botulinum Toxin Type A in Post-Stroke Spasticity Treatment. *Clin Drug Investig*. 2018;38(11):991-1000.
- Artykuły wtórne, brak włączenia badań dotyczących produktu leczniczego Xeomin®**
- [313] Cardoso E, Rodrigues B, Lucena R i wsp. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):30-33.
- [314] Elia AE, Filippini G, Calandrella D i wsp. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. *Mov Disord*. 2009;24(6):801-812.
- [315] Foley N, Salter K, Pereira S i wsp. Does treatment with botulinum toxin improve upper-extremity function following stroke? a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(11):e610-.
- [316] Francisco GE. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: a review of its efficacy and application in clinical practice. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(1):22-30.
- [317] Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O i wsp. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(11):2067-2078.e1.
- [318] Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O i wsp. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58:e84.
- [319] Koog Y, Jin S, Yoon K i wsp. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disability and rehabilitation*. 2010;32(4):282-291.
- [320] Pollock A, Farmer S, Brady M i wsp. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014;(11).
- [321] Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):617-623.
- [322] Singh J, Fitzgerald P. Botulinum toxin for shoulder pain. *Cochrane database of systematic reviews (online)*. 2010;9:CD008271.
- [323] Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38(3):409-418.
- [324] Garces K, McCormick A, McGahan L i wsp.: Botulinum toxin A upper and lower limb spasticity: a systematic review [Technology report no 51]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.

- [325] Garces K, McCormick A, McGahan L i wsp.: Botulinum toxin A in the treatment of upper and lower limb spasticity: a systematic review of randomized controlled trials [Technology overview no 18]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
- [326] Botulinum Toxin A for Spasticity and Associated Pain Following Damage to the Central Nervous System: Clinical and Cost Effectiveness and Guidelines for Use. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Health Technology Inquiry Service (HTIS). 28 May 2008.
- [327] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK: Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691-1698.
- [328] Asmus F, Wissel J. BoNT therapy of Armspastik after stroke: There are predictors of functional outcome?-A literature study. *Aktuel Neurol*. 2011;38(2).
- [329] Efendy F, Rosales R, Ng A. Meta-Analysis on botulinum toxin as early intervention for upper and lower limb spasticity following acute stroke and acquired severe brain injury to improve hypertonicity, disability, function and pain. *Mov Disord*. 2016;31:S91.
- [330] Efendy F, Rosales RL, Ng AR. Meta-analysis on BoNT-A for limb spasticity following acute stroke and acquired severe brain injury. *Clin Neurol*. 2016;56:S343.
- [331] Turkel C, Bowen B, Liu J i wsp. Pooled Analysis of the Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Poststroke Spasticity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006;87(6):786-792.
- [332] Yablon SA, Brashear A, Gordon MF i wsp. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther*. 2007;29(4):683-690.

Brak dostępu do pełnego tekstu

- [333] Asmus F, Wissel J. BoNT therapy of Armspastik after stroke: There are predictors of functional outcome?-A literature study. *Aktuel Neurol*. 2011;38(2).
- [334] Elovic E, Brashear A, Munin M i wsp. Sustained efficacy with incobotulinumtoxina in upper-limb post-stroke spasticity over 48 weeks (a phase 3, placebo-controlled study with an open-label extension). *Neurology*. 2016;86(16)SUPPL. 1.
- [335] Guo F, Yue W, Ren L i wsp. Botulinum toxin type A plus rehabilitative training for improving the motor function of the upper limbs and activities of daily life in patients with stroke and brain injury. *Neural regeneration research*. 2006;1(9):859-861.
- [336] Kanovsky P, Sassin I, Comes G i wsp. Efficacy and safety of NT 201 (Xeomin) in the upper limb post-stroke spasticity in a double-blind placebo-controlled randomized multi-center trial. *Movement disorders*. 2008;23(Suppl 1):S377.
- [337] Elovic E, Brashear A, Munin M, i wsp. Sustained efficacy with incobotulinumtoxina in upper-limb post-stroke spasticity over 48 weeks (a phase 3, placebo-controlled study with an open-label extension). *Neurology*. 2016;86(16).

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [338] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, kwiecień 2019.
- [339] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, kwiecień 2019.
- [340] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, kwiecień 2019.
- [341] Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox®.
- [342] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport®.
- [343] Proponowany program lekowy dla Xeominu®.
- [344] Benecke R, Jost WH, Kanovsky P i wsp.: A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64:1949-1951.
- [345] Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K i wsp. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J NeuralTransm*. 2006;113:303-312.

- [346] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>, kwiecień 2019.
- [347] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [348] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [349] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007 Oct; 45(10 Supl 2):166-72.
- [350] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009 Jun; 63(6):841-54.
- [351] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105-24.
- [352] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [353] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, kwiecień 2019.
- [354] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. *Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [355] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [356] Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(6): 537-549.
- [357] Phillippo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Available at <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf> 2016.
- [358] https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_2_the_standardized_mean_difference.htm, kwiecień 2019.
- [359] Sławek J. Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności kończyny górnej. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2015; 11(4): 190–201. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/44548/34738, kwiecień 2019.
- [360] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>, maj 2019.
- [361] Johnson W, Onuma O, Owolabi M i wsp. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*. <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-181636/en/>, kwiecień 2019.
- [362] Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. *Udary mózgu – rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie*. Warszawa 2016.
- [363] PolSenior, *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*, 2012. <http://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/pliki/ol/polsenior.pdf>, kwiecień 2019.
- [364] Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013;80(3 Suppl 2):S13-19. https://n.neurology.org/content/80/3_Supplement_2/S13, kwiecień 2019.
- [365] Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M i wsp. Upper-limb spasticity during the first year after stroke: stroke arm longitudinal study at the University of Gothenburg. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(10):884-896.
- [366] Wissel J, Schelosky LD, Scott J i wsp. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010;257(7):1067-1072.
- [367] Sławek J, Koziarowski D, Dec-Ćwiek M i wsp. Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2018; 14 (2):47–59.
- [368] Krukowska J, Świątek E, Czernicki J. Wpływ przeskórnej elektrostymulacji nerwów z EMG-biofeedback na powrót funkcji ręki spastycznej u chorych po niedokrwinnym udarze mózgu. *Balneol Pol*. 1997;39:58-66.

- [369] Young RR: Spasticity: a review. *Neurology*. 1994;44(Suppl.9):S12-S20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7970006>, kwiecień 2019.
- [370] Kmieć T. Spastyczność – leczenie farmakologiczne. *Opieka paliatywna nad dziećmi – tom XVI/2008*.
- [371] Cosgrove AP, Graham HK. *Cerebral Palsy. Botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, 1995; s.222-247.
- [372] Sheean GL: *Pathophysiology of spasticity. Spasticity rehabilitation*. London: Churchill Communications Europe Ltd., 1998; s.17-38.
- [373] Hufschmidt A, Mauritz KH: Chronic transformation of muscle in spasticity: a peripheral contribution to increased tone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985; 48:676-685.
- [374] Thilmann AF, Fellows SJ, Garms E: The mechanism of spastic muscle hypertonus. *Brain*, 1991; 114:233-244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+mechanism+of+spastic+muscle+hypertonus+thilmann>, kwiecień 2019.
- [375] Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540-542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Preliminary+trial+of+carisoprodol+in+multiple+sclerosis>, kwiecień 2019.
- [376] Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987; 67: 206-207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3809245>, kwiecień 2019.
- [377] Brashear A, Zafonte R, Corcoran M i wsp. Inter- and intra-rater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:1349-1354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inter+and+intra-raterreliability+of+the+Ashworth+Scale+and+the+Disability+Assessment+Scale+in+patients+with+upper-limb+poststroke+spasticity>, kwiecień 2019.
- [378] van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. April 2015. https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf, kwiecień 2019.
- [379] Turner-Stokes L. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clin Rehabil* 2009; 23: 362-370.
- [380] Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal attainment scaling: a general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Ment Health J*. 1968;4:443-453, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goal+attainment+scaling%3A+a+general+method+for+evaluating+comprehensive+community+mental+health+programs>, kwiecień 2019.
- [381] Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH i wsp. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Treatment+of+spasticity+with+botulinum+toxin%3A+a+double+blind+study+snow>, kwiecień 2019.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Dawki preparatu toksyny botulinowy typu A (Xeomin®), zawarte w proponowanym programie lekowym [343].	31
Tabela 2. Dawki preparatów toksyny botulinowy typu A (Botox® i Dysport®), zawarte w programie lekowym NFZ [360].	32
Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania toksyny botulinowy typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	36
Tabela 4. Średnie dawki preparatu toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) oraz placebo, podawane do poszczególnych grup mięśni, odpowiedzialnych za 5 postaci klinicznych, w badaniu dotyczącym leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej [1].	40
Tabela 5. Dawki preparatu toksyny botulinowy typu A (Xeomin®), podawane do poszczególnych grup mięśni, w podstawowym docelowym wzorze klinicznym zgięcia w stawie łokciowym, zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk, w badaniu dotyczącym leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej [6].	40
Tabela 6. Opis metodyki randomizowanych badań klinicznych, dotyczących porównania leczenia toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) z placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	43
Tabela 7. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji (populacja ITT) [1], (populacja FAS) [6].	45
Tabela 8. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - odpowiedź na leczenie w 2., 8., 12. tygodniu od iniekcji oraz podczas wizyty końcowej (populacja ITT) [1], (populacja FAS) [6].	46
Tabela 9. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej	

spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w 4., 8. i 12. tygodniu od iniekcji (populacja FAS) [6], [7], [10].....	51
Tabela 10. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (populacja ITT) [4], (populacja FAS) [6].....	53
Tabela 11. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w poszczególnych punktach czasowych (populacja FAS) [10].	53
Tabela 12. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji (populacja FAS) [6].	54
Tabela 13. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza w 4. tygodniu od iniekcji (populacja FAS) [6].	55
Tabela 14. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [1], [4], [6], [10].....	56
Tabela 15. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Botoxu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.	60
Tabela 16. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Botoxu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.....	69
Tabela 17. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha.	72
Tabela 18. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS, w założonym celu terapeutycznym.....	75
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych (w tym ciężkich).	76
Tabela 20. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Dysportu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.....	80
Tabela 21. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do pośredniego porównania skuteczności klinicznej preparatów toksyny botulinowej typu A - Xeominu® względem Dysportu® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.....	90
Tabela 22. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha.	94
Tabela 23. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym.....	98
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych (w tym ciężkich).	99
Tabela 25. Zgłoszone do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> działania/zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania toksyny botulinowej typu A (do 11 lipca 2017 roku) [45].	113
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w zależności od dawki w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej i dolnej [48].	115
Tabela 27. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	157
Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019 roku).	158
Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019 roku).	160
Tabela 30. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) oraz komparatorów (produkt leczniczy Botox® i produkt leczniczy Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	164
Tabela 31. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.....	165
Tabela 32. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5].	178
Tabela 33. Charakterystyka populacji włączonej do badania Elovic i wsp. 2016 [6]-[11].	178
Tabela 34. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kaji i wsp. 2010 [12].	179
Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do badania Brashear i wsp. 2002 [13].	180
Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania Meythaler i wsp. 2009 [14].	180
Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badania Simpson i wsp. 1996 [15].	181
Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badania Childers i wsp. 2004 [16].	181
Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badania Wolf i wsp. 2012 [17].	181

Tabela 40. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gracies i wsp. 2015 [18].	183
Tabela 41. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hesse i wsp. 1998 [21].	184
Tabela 42. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bakheit i wsp. 2001 [22].	184
Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bakheit i wsp. 2000 [23].	185
Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej do badania McCrory i wsp. 2009 [24]-[25].	185
Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania Suputtitada i wsp. 2005 [26].	185
Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dressler i wsp. 2015 [28].	186
Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fiore i wsp. 2012 [38]-[39].	187
Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rossi i wsp. 2014 [40]-[41].	187
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania Baricich i wsp. 2017 [47].	187
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Wissel i wsp. 2017 [48].	188
Tabela 51. Analiza wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności.	224
Tabela 52. Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS po iniekcjach toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) [28].	225
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [28].	226
Tabela 54. Ocena napięcia mięśniowego- odpowiedź na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha) we wszystkich grupach mięśniowych po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) [27].	226
Tabela 55. Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS - odpowiedź na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego) oraz całkowita ocena terapii po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) [27].	226
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [27].	227
Tabela 57. Zmiana ocena napięcia mięśniowego w skali Ashwortha we wszystkich grupach mięśniowych po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) [33].	228
Tabela 58. Całkowita ocena terapii po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) [33].	228
Tabela 59. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [33]-[34].	229
Tabela 60. Charakterystyka i omówienie wyników opracowań (badań) wtórnych.	231
Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5].	236
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Elovic i wsp. 2016 [6]-[11].	236
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kaji i wsp. 2010 [12].	237
Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Brashear i wsp. 2002 [13].	237
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Meythaler i wsp. 2009 [14].	237
Tabela 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Simpson i wsp. 1996 [15].	238
Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Childers i wsp. 2004 [16].	238
Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wolf i wsp. 2012 [17].	239
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Gracies i wsp. 2015 [18]-[20].	239
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hesse i wsp. 1998 [21].	239
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bakheit i wsp. 2001 [22].	240
Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bakheit i wsp. 2000 [23].	240
Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania McCrory i wsp. 2009 [24]-[25].	241
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Suputtitada i wsp. 2005 [26].	241
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Baricich i wsp. 2017 [47].	241
Tabela 76. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	242
Tabela 77. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	242
Tabela 78. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	242
Tabela 79. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	243
Tabela 80. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	243
Tabela 81. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	245
Tabela 82. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	249
Tabela 83. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	254
Tabela 84. Klasyfikacja doniesień naukowych *.	255
Tabela 85. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [353].	256
Tabela 86. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [355].	256
Tabela 87. Formularz ekstrakcji danych z badań.	259

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji badań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowy typu A) stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	161
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) i praktycznej produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowy typu A) oraz możliwości porównania z komparatorami (Botox®/ Dysport®), stosowanymi w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	162

Spis wykresów

Rysunek 1. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy nadgarstka [1], [6].....	190
Rysunek 2. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy palców [1], [6].....	191
Rysunek 3. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy kciuka [1], [6].....	191
Rysunek 4. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [6].....	192
Rysunek 5. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni nawracaczy przedramienia [1], [6].....	192
Rysunek 6. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy nadgarstka [1], [10].....	193
Rysunek 7. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy nadgarstka [1], [10].....	193
Rysunek 8. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy palców [1], [10].....	194
Rysunek 9. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [10].....	194
Rysunek 10. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy kciuka [1], [10].....	195
Rysunek 11. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy kciuka [1], [10].....	195
Rysunek 12. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [10].....	196
Rysunek 13. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [10].....	196
Rysunek 14. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni nawracaczy przedramienia [1], [10].....	197
Rysunek 15. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni nawracaczy przedramienia [1], [10].....	198
Rysunek 16. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy o ≥ 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo [4], [6].....	198
Rysunek 17. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [6].....	198
Rysunek 18. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [6].....	199
Rysunek 19. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [4], [6].....	200
Rysunek 20. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych o ciężkim nasileniu po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [4], [6].....	200
Rysunek 21. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia bólu głowy o nieciężkim nasileniu po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].....	201
Rysunek 22. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia hiperlikemii o nieciężkim nasileniu po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].....	201
Rysunek 23. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia nieciężkich napadów padaczkowych po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].....	202
Rysunek 24. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].....	202
Rysunek 25. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4-6. tygodniu.....	203
Rysunek 26. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 8-10. tygodniu.....	203
Rysunek 27. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 12-16. tygodniu.....	204
Rysunek 28. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4-6. tygodniu.....	204
Rysunek 29. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 8-10. tygodniu.....	205
Rysunek 30. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 12-16. tygodniu.....	205
Rysunek 31. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy kciuka w 4-6. tygodniu.....	206
Rysunek 32. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy kciuka w 8-10. tygodniu.....	206
Rysunek 33. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy kciuka w 12-16. tygodniu.....	207
Rysunek 34. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS w grupie mięśni łokcia w 4. tygodniu.....	207
Rysunek 35. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS w grupie mięśni łokcia w 8-10. tygodniu.....	208
Rysunek 36. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin [®] vs Botox [®] , dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w	

skali AS w grupie mięśni łokcia w 12-16. tygodniu.	208
Rysunek 37. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 4-6. tygodniu.	209
Rysunek 38. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 8. tygodniu.	209
Rysunek 39. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 12. tygodniu.	210
Rysunek 40. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	210
Rysunek 41. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	211
Rysunek 42. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	211
Rysunek 43. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4 tygodniu.	212
Rysunek 44. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4-6. tygodniu.	212
Rysunek 45. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 12. tygodniu.	213
Rysunek 46. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 12. tygodniu.	213
Rysunek 47. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4. tygodniu.	214
Rysunek 48. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4-6. tygodniu.	214
Rysunek 49. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 12. tygodniu.	215
Rysunek 50. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 12. tygodniu.	215
Rysunek 51. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4. tygodniu.	216
Rysunek 52. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4-6. tygodniu.	216
Rysunek 53. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 12. tygodniu.	217
Rysunek 54. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 12. tygodniu.	217
Rysunek 55. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.	218
Rysunek 56. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.	218
Rysunek 57. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 12. tygodniu.	219
Rysunek 58. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 12. tygodniu.	219
Rysunek 59. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny prawdopodobieństwa redukcji o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.	220
Rysunek 60. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny prawdopodobieństwa redukcji o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.	220
Rysunek 61. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	221
Rysunek 62. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	221
Rysunek 63. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	222
Rysunek 64. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	222
Rysunek 65. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	223
Rysunek 66. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.	223

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A) stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu [42], w porównaniu do innych produktów leczniczych zawierających toksynę botuliny typu A (Botox® [341] i Dysport® [342]).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [338] i *Cochrane Collaboration* [339] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [340]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby [REDACTED] a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej - [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 16-30.04.2019 roku (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Wyszukiwania nie ograniczono do rodzaju stosowanego produktu leczniczego zawierającego toksynę botuliny typu A oraz spastyczności kończyny górnej; badania odpowiadające analizowanej populacji oraz interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 27. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(stroke OR cerebral stroke OR cerebrovascular stroke OR acute stroke OR cerebrovascular accident OR acute cerebrovascular accident OR CVA OR cerebral insult OR brain ischemia attack OR ischemic cerebral attack OR cerebral vascular accident OR apoplexy OR apoplexia OR apoplectic stroke OR cerebral apoplexia OR cerebrovascular apoplexy OR brain vascular accident) AND (spasticity OR spastic OR spasticism OR muscle spasticity OR spastic disease OR clasp knife spasticity)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (toksyna botuliny typu A; produkt leczniczy Xeomin®)	<i>clostridium botulinum toxin type A OR botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum toxin A OR BoNT-A OR Xeomin OR NT 201 OR NT-201 OR NT201 OR bocouture OR incobotulinum OR incobotulinumtoxin OR incobotulinumtoxinA</i>
AND	
Komparator (toksyna botuliny typu A; produkt leczniczy Botox® lub Dysport®)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatora z uwagi na fakt, że zastosowane słowa kluczowe dla interwencji wnioskowanej zawierały słowa kluczowe dla komparatorów (toksyna botuliny typu A)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania opracowania (badania) wtórne	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews (word variations have been searched).</i>
Pierwotne badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej i pierwotne badania kliniczne dla porównań pośrednich z komparatorami	<i>Baza PubMed: Humans, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial; Baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (word variations have been searched).</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu podurazowej spastyczności kończyny górnej (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	stroke OR cerebral stroke OR cerebrovascular stroke OR acute stroke ^{1,3} <i>stroke OR (cerebral AND stroke) OR (cerebrovascular AND stroke) OR (acute AND stroke)²</i>	310 135	422 119	62818
#2	cerebrovascular accident OR acute cerebrovascular accident OR CVA ^{1,3} <i>cerebrovascular AND accident OR (acute AND cerebrovascular AND accident) OR cva²</i>	314 487	304 142	13377
#3	cerebral insult OR brain ischemia attack OR ischemic cerebral attack OR cerebral vascular accident ^{1,3} <i>cerebral AND insult OR (brain AND ischemia AND attack) OR (ischemic AND cerebral AND attack) OR (cerebral AND vascular AND accident)²</i>	328 680	34 736	2129
#4	apoplexy OR apoplexia OR apoplectic stroke OR cerebral apoplexia OR cerebrovascular apoplexy ^{1,3} <i>apoplexy OR apoplexia OR (apoplectic AND stroke) OR (cerebral AND apoplexia) OR (cerebrovascular AND apoplexy)²</i>	312 441	4202	495
#5	brain vascular accident ^{1,3} <i>brain AND vascular AND accident²</i>	310 352	21 228	809
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	335 085	515 239	65310
#7	spasticity OR spastic OR spasticism ^{1,3} <i>spasticity OR spastic OR spasticism²</i>	26953	42 705	3626
#8	muscle spasticity ^{1,3} <i>muscle AND spasticity²</i>	10626	11 594	2026
#9	spastic disease ^{1,3} <i>spastic AND disease²</i>	5977	10 996	936
#10	clasp knife spasticity ^{1,3} <i>clasp AND knife AND spasticity²</i>	10626	14	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	26953	42 705	3625
#12	#6 AND #11	2593	4 706	1456
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A - produkt leczniczy Xeomin®)				
#13	clostridium botulinum toxin type A OR botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum toxin A ^{1,3} <i>clostridium AND botulinum AND toxin AND type AND a OR (botulinum AND toxin AND type AND a) OR (botulinum AND a AND toxin) OR (botulinum AND neurotoxin AND a) OR (botulinum AND toxin AND a)²</i>	10 243	36 959	3492
#14	BoNT-A ^{1,3} <i>'bont a'²</i>	1891	2734	360

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#15	Xeomin ^{1,3} xeomin ²	372	860	165
#16	NT 201 OR NT-201 OR NT201 ^{1,3} nt AND 201 OR 'nt 201' OR nt201 ²	339	631	176
#17	Bocouture OR incobotulinum OR incobotulinumtoxin OR incobotulinumtoxinA ^{1,3} bocouture OR incobotulinum OR incobotulinumtoxin OR incobotulinumtoxinA ²	360	659	232
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	10 684	37 607	3430
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A - produkt leczniczy Xeomin®) - badania wtórne				
#19	#12 AND #18	395	1 234	440
#20	#19*	64	34	17
#21	#20^	54	32	-
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A - produkt leczniczy Xeomin®) - badania pierwotne oraz badania pierwotne dla porównań pośrednich z komparatorami				
#22	#12 AND #18	395	1234	440
#23	#22**	178	604	421
#24	#23^	169	540	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Word variations have been searched; **zastosowane filtry dla badań pierwotnych: baza PubMed: Humans, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano badań o najwyższej wiarygodności bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Xeomin® względem komparatorów. Zidentyfikowano natomiast badania RCT pozwalające na pośrednie porównanie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produktu leczniczego Xeomin®) z produktem leczniczym Botox® i Dysport®, jak również badania o niższej wiarygodności oceniające efektywność praktyczną Xeominu® w analizowanym wskazaniu i opracowania wtórne dotyczące stosowania wnioskowanej interwencji w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* - dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinu typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2019 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality	#1	<i>botulinum toxin type A and spasticity</i>	9
Centre for Reviews and Dissemination	#1	<i>botulinum toxin type A and spasticity</i>	21
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	98
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	64
	#2	<i>Xeomin</i>	48
Health Canada	#1	<i>botulinum toxin type A and spasticity</i>	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>botulinum toxin type A and spasticity</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>botulinum toxin</i>	8
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	10
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Xeomin</i>	1
	#2	<i>botuline a toxine</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>botulinum toxin type A and spasticity</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>botulinum toxin</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>toksyna botulinu lub Xeomin</i>	0
	#2	<i>botulinum</i>	1
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	406
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	95
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>botulinum toxin type A and (spasticity and stroke)</i>	23

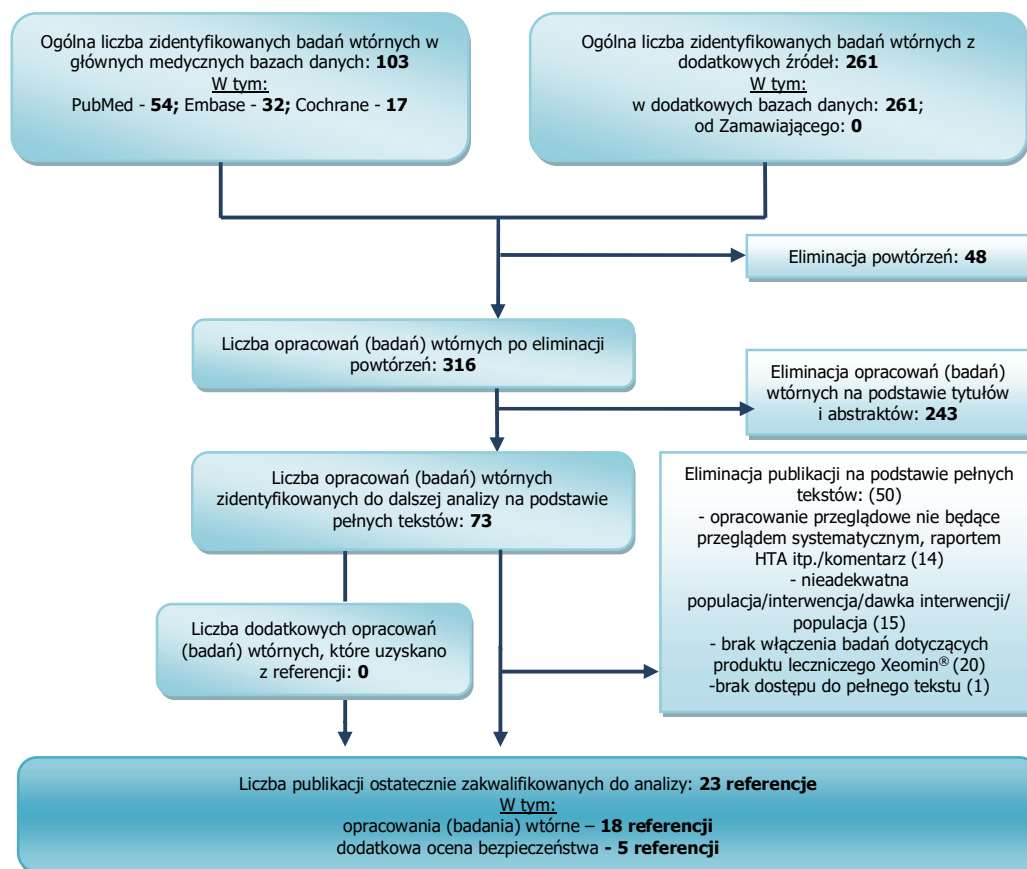
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne, abstrakty konferencyjne oraz informacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej tiwozanibu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* - dostęp przez *PubMed*,

Embase i Cochrane), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych dla toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych

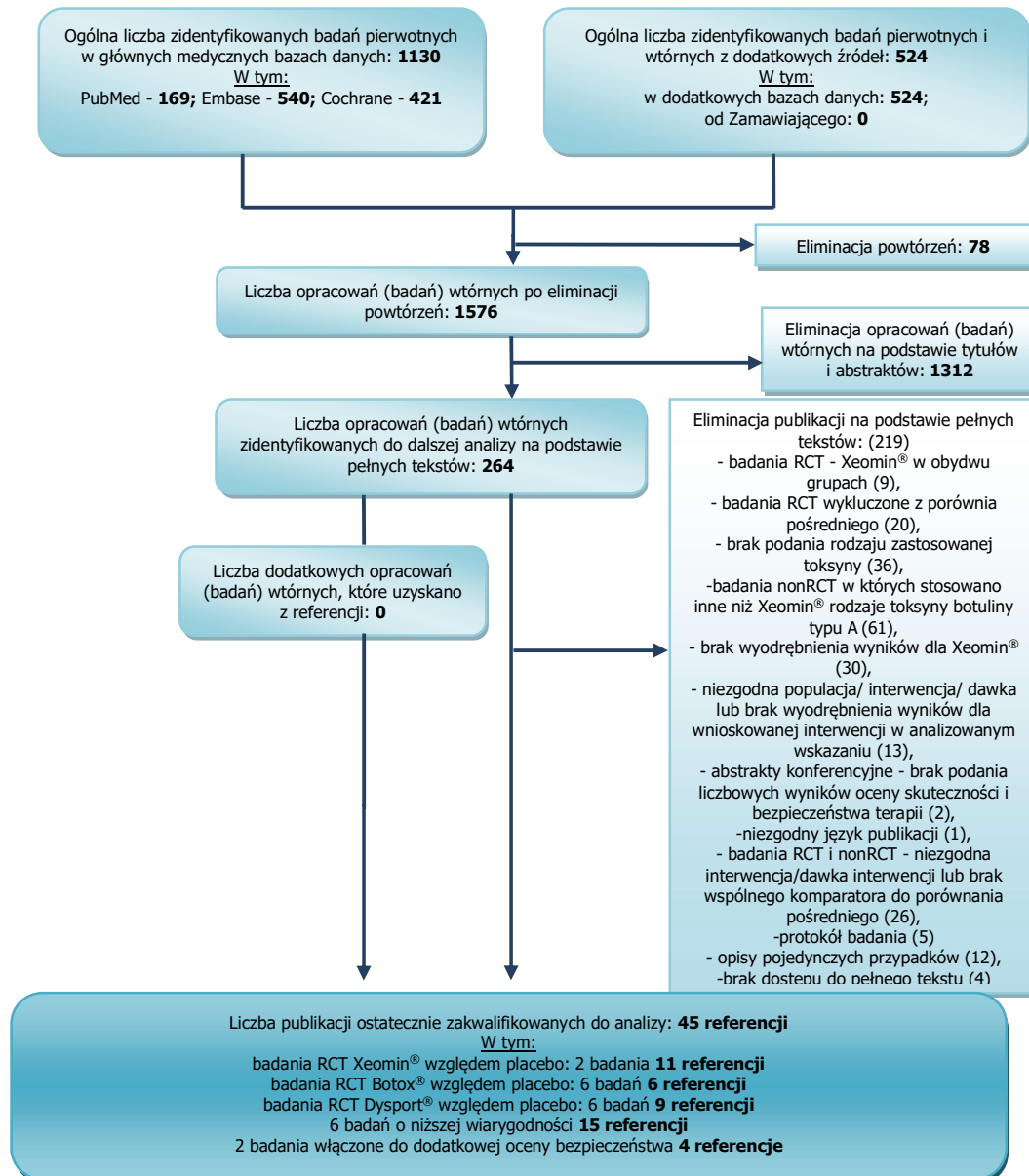


Schemat 1. Diagram selekcji badań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowy typu A) stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 18 opracowań wtórnych, w tym: 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [51], [52]; 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]; 9 spulowanych analiz wtórnych badań pierwotnych [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68],
- referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Xeominu® stosowanego m. in. w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: [42], [43], [44], [45], [46].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) oraz badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z komparatorami (Botox® lub Dysport®) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) i praktycznej produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) oraz możliwości porównania z komparatorami (Botox®/ Dysport®), stosowanymi w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 badania RCT dotyczące porównania Xeominu® względem placebo [1]-[5], [6]-[11],

- 6 badań RCT dotyczących porównania Botoxu® względem placebo [12], [13], [14], [15], [16], [17], zakwalifikowanych do porównania pośredniego,
- 6 badań RCT dotyczących porównania Dysportu® względem placebo [18]-[20], [21], [22] [23], [24]-[25], [26] zakwalifikowanych do porównania pośredniego,
- 6 badań o niższej wiarygodności: [27], [28], [29]-[32], [33]-[37], [38]-[39], [40]-[41],
- referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Xeominu® stosowanego m. in. w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: [47], [48]-[50].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania toksyny botuliny typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do komparatorów (toksyna botuliny typu A w postaci produktów leczniczych Botox® i Dysport®) w poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wyjątkiem:

- badań w których produkt leczniczy Xeomin® lub komparatory:
 - porównywano z lekami nie wybranymi na komparatory/niebędącymi wspólnym komparatorem do porównań pośrednich (placebo),
 - stosowano w innym wskazaniu niż poudarowa spastyczność kończyny górnej,
 - stosowano w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL Xeomin®, Botox® oraz Dysport®,
 - stosowano w populacji pacjentów poniżej 18. roku życia,
 - stosowano w populacji pacjentów niespełniającej kryteriów włączenia do programu lekowego (krótszy niż 3 miesiące okres czasu jaki upłynął od udaru, spastyczność kończyny górnej w stopniu łagodnym – wynik w skali Ashwortha/zmodyfikowanej skali Ashwortha <2),
- badań RCT w których produkt leczniczy Xeomin® stosowano w obydwu ramionach badawczych,
- abstraktów do badań RCT potencjalnie przydatnych do porównań z komparatorami, do których odszukano publikacje pełnotekstowe,
- badań RCT dla komparatorów opublikowanych wyłącznie w postaci abstraktów,
- opisów pojedynczych przypadków (z uwagi na zidentyfikowanie licznych badań o wyższej wiarygodności),
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych,
- badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,

- o przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
- o oceniających efektywność kosztową.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 30. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) oraz komparatorów (produkt leczniczy Botox® i produkt leczniczy Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania pierwotne	
Badania RCT z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w obydwu grupach	[69]-[177]
Badania RCT potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, ostatecznie wykluczone na podstawie oceny homogeniczności	[78]-[97]
Nie podano rodzaju stosowanej toksyny botulinowej typu A	[98]-[133]
Badania nierandomizowane, w których stosowano równocześnie produkt leczniczy Botox® i Dysport®	[134]-[137]
Badania nierandomizowane, w których stosowano produkt leczniczy Botox®	[138]-[177]
Brak wyodrębnienia wyników dla produktu leczniczego Xeomin®	[178]-[207]
Brak podania/ wyodrębnienia wyników dla pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej	[208]-[213]
Dawkowanie produktu leczniczego Xeomin® niezgodne z ChPL	[214]-[219]
Abstrakty konferencyjne - brak podania liczbowych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii	[220]-[221]
Niezgodny język publikacji (hiszpański)	[222]
Badania nierandomizowane, w których stosowano produkt leczniczy Dysport®	[223]-[238]
Badania nierandomizowane, w których stosowano neu-BoNT-A	[239]
Badania RCT i nonRCT - niezgodna interwencja/dawka interwencji lub brak wspólnego komparatora do porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin®	[240]-[265]
Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów po udarze	[266]
Protokół badania	[267]-[271]
Opisy pojedynczych przypadków	[272]-[283]
Brak dostępu do pełnego tekstu	[334]-[337]
Badania wtórne	
Artykuły wtórne, niesystematyczne	[284]-[297]
Artykuły wtórne, nieadekwatna interwencja/dawka interwencji lub populacja	[298]-[312]
Artykuły wtórne, brak włączenia badań dotyczących produktu leczniczego Xeomin®	[313]-[332]
Brak dostępu do pełnego tekstu	[333]

14.3. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 31. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania randomizowane					
Kanovsky i wsp. 2009 ()- [5]	<p>Wieloośrodkowe (23 ośrodki kliniczne w 3 krajach - Czechach, na Węgrzech i w Polsce), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).</p> <p>Czas badania: czerwiec 2006 - styczeń 2007.</p> <p>Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędów systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk).</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin), N=73; Grupa kontrolna: placebo, N=75.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. <p>Prawidłową lokalizację igły w docelowym mięśniu zapewniała elektrostymulacja lub rejestracja sygnału elektromiograficznego. Iniekcje podawano do wszystkich mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśniętych palców rąk, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie z zależności od zapotrzebowania.</p> <p>Interwencje dodatkowe: terapia lekami antyspastycznymi podawanymi ogólnoustrojowo lub benzodiazepinami oraz fizykoterapia.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12-20 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. <i>Disability Assessment Scale</i> (DAS), - ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali ang. <i>Carer Burden Scale</i> (CBS), - całkowita ocena terapii, - czas do uzyskania efektu leczenia oraz czas do zaniku efektu leczenia,. - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupa badana:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 2 pacjentów.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończył 1 pacjent.</p> <p>W żadnej z grup nie utracono pacjentów z badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci, po przebytych co najmniej 6 miesięcy wcześniej udarze mózgu, - poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i zginaczy palców kończyny górnej (definiowana jako obecność objawów klinicznych i wynik w skali Ashwortha ≥ 2), - ocena w skali DAS ≥ 2, w jednym z 4 założonych celów terapeutycznych, - terapia lekami antyspastycznymi podawanymi ogólnoustrojowo lub benzodiazepinami oraz fizykoterapia były dozwolone jeśli leczenie było stabilne na 2 tygodnie przed włączeniem do badania (fizykoterapia nie była jednak dozwolona w dniu, w którym dokonywano oceny skuteczności terapii toksyną), - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inna przyczyna spastyczności niż udar, - obustronny niedowład kończyny górnej, - leczenie toksyną botuliny typu A w przeciągu 4 miesięcy poprzedzających badanie, - poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolu lub alkoholu, - zabieg chirurgiczny kończyny górnej poddanej terapii, - stałe przykurcze, - inna hipertonia mięśniowa, - schorzenia neuromięśniowe takie jak syndrom Lamberta-Eatona, miastenia, stwardnienie zanikowe boczne, - aktualnie stosowane leczenie dokonałowo podawanym baklofenem, - poważny zanik docelowych mięśni, - nadwrażliwość na stosowany lek, - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji, będące w ciąży lub karmiące.

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Elovic i wsp. 2016 [6]-[11] (PURE)	<p>Wieloośrodkowe (46 ośrodków klinicznych w 7 krajach - Czechach, Niemczech, na Węgrzech, w Indiach, Polsce, Rosji i USA), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).</p> <p>Czas badania: wrzesień 2011 - luty 2014.</p> <p>Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin), N=210; Grupa kontrolna: placebo, N=107.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. <p>Prawidłową lokalizację igły w docelowym mięśniu zapewniała elektrostymulacja lub rejestracja sygnału elektromiograficznego (ewentualnie ultrasonografia). Iniekcje podawano do wszystkich mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśniętych palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym z wynikiem w skali Ashwortha ≥ 2. Do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorze klinicznym (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w 4. tygodniu od iniekcji, - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza (ang. <i>Investigator's Global Impression of Change</i>) w 4. tygodniu od iniekcji, - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. <i>Disability Assessment Scale</i> (DAS), - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupa badana:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 11 pacjentów, utracono 3 chorych.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 7 pacjentów, utracono 3 chorych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli (18-80 lat) pacjenci, po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu, - postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym, definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 2 w każdym z tych miejsc, - kliniczna konieczność zastosowania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® w całkowitej dawce 400 jednostek wobec spastycznej kończyny górnej, w opinii eksperta klinicznego, - brak stosowania toksyny botulinowej typu A w przebiegu 12 poprzedzających miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inna przyczyna spastyczności niż udar, - obustronny niedowład kończyny górnej lub niedowład cztero kończynowy, - stałe przykurcze w docelowych stawach, - poważny zanik docelowych mięśni, - wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu.
Kaji i wsp. 2010 [12]	<p>Wieloośrodkowe (19 ośrodków w Japonii), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).</p> <p>Czas badania: maj 2007 – kwiecień 2008.</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline K.K.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśnięcia palców rąk).</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (lek podawano w wyższej (200-240 jednostek) oraz niższej (120-150 jednostek) dawce, w analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla wyższej dawki leku: N=51; Grupa kontrolna: placebo, N=26.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox®) w w całkowitej dawce 200 - 240 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. 	<ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, - całkowita ocena terapii (ang. <i>Clinical Global Impression</i>), dokonywana w 11-punktowej skali, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupa badana:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 4 pacjentów, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 z powodu wycofania zgody.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończył 1 pacjent z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 20-80 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg i w okresie czasu co najmniej 6 miesięcy od udaru mózgu, - poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali MAS jako 3 lub 4 dla zginaczy nadgarstka oraz ≥ 2 dla zginaczy palców), - niesprawność, definiowana jako wynik w skali DAS wynoszący 2-3 w jednej z 4 domen skali DAS, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obustronne porażenie połowicze lub porażenie cztero kończynowe, - stały przykurcz mięśni nadgarstka lub palców, - wcześniejsze leczenie toksyną botulinową, iniekcjami fenolem/etanolem, blokadą mięśni,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>W grupie wyższej dawki (200-240 jednostek) podawano po 50 jednostek toksyny botuliny typu A/placebo do 4 mięśni nadgarstka i palców oraz opcjonalnie do 2 mięśni kciuka (po 20 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>			<p>dokanałowo podawanym baklofenem, - stosowanie obwodowych środków zwiotczających mięśnie.</p>
Brashear i wsp. 2002 [13]	<p>Wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>). Czas badania: kwiecień 1999-luty 2000.</p> <p>Sponsor: <i>Allergan</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk).</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A, N=64; Grupa kontrolna: placebo, N=62.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox®) w w całkowitej dawce 200 - 240 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Podawano po 50 jednostek toksyny botuliny typu A/placebo do 4 mięśni nadgarstka i palców oraz opcjonalnie do 2 mięśni kciuka (po 20 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, - ocena korzyści z leczenia, - ogólna ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> wszyscy chorzy ukończyli badanie.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 4 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku co najmniej 21 lat, w okresie czasu co najmniej 6 miesięcy od udaru mózgu, -poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali Ashwortha 3 lub 4 dla zginaczy nadgarstka oraz ≥ 2 dla zginaczy palców), - trudności w utrzymaniu higieny lub w ubieraniu, ból lub nieprawidłowe ułożenie nadgarstka lub palców (definiowane jako wynik w skali DAS wynoszący 2-3), - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - stały przykurcz lub poważny zanik mięśni spastycznej kończyny, - wcześniejsze lub planowane leczenie toksyną botuliny, iniekcjami fenolem lub alkoholem lub zabieg chirurgiczny, - zmiany schematu podawania doustnych leków antyspastycznych w poprzednich 3 miesiącach, - leczenie podawanym dokanałowo baklofenem lub preparatami zaburzającymi neurotransmisję, - kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania.</p>
Meythaler i wsp. 2009 [14]	<p>Jednoośrodkowe (Stary Zjednoczone), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie skrzyżowanym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Allergan</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A, następnie placebo, N=11; Grupa kontrolna: placebo, następnie toksyna botuliny typu A, N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox®) w w całkowitej dawce 300 - 400 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, - ocena zakresu ruchów, - ocena jakości zdrowia, aktywności motorycznej; - ocena sprawności chorego.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 3 pacjentów, 2 przerwało leczenie, jeden pacjent przekroczył limit wiekowy założony w badaniu (>80 lat).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> wszyscy chorzy ukończyli badanie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku 19-80 lat, w okresie czasu co najmniej 6 miesięcy od udaru mózgu, -poudarowa, spastyczność nadgarstka i łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 3), - kwalifikowano również chorych z wynikiem ≥ 2 w skali do oceny częstości skurczów w spastycznej kończynie, z lub bez utrwalonego zniekształcenia, - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	<p>Pacjenci otrzymywali toksynę botulinową typu A (Botox®) i placebo w 12-tygodniowych odstępach czasu.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali iniekcje do mięśni nadgarstka, iniekcje do mięśni łokcia otrzymali wszyscy oprócz 3 chorych. Nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni.</p> <p>Interwencje dodatkowe: pacjenci poddani programowi terapeutycznemu, kontynuacja dotychczasowego leczenia.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>			
Simpson i wsp. 1996 [15]	<p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>). Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Allergan</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupy badane: toksyna botulinowa typu A, w dawce: 75 jednostek: N=9; 150 jednostek: N=9; 300 jednostek: N=9; w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawkowania wynoszącego 150 jednostek.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox®) w całkowitych dawkach: 75, 150 i 300 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. <p>Całkowita dawka 150 jednostek: do mięśni nadgarstka podawano: zginacz promieniowy nadgarstka (30 jednostek), zginacz łokciowy nadgarstka (20 jednostek) oraz do mięśnia dwugłowego ramienia (100 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, - ocena jakości zdrowia, - całkowita ocena terapii w 9-stopniowej skali, - ocena siły chwytu, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupy badane i kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 2 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci po przebyciu 9 miesięcy lub wcześniej udarze mózgu, - poudarowa, spastyczność zginaczy nadgarstka i łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha $\geq 2,5$) z minimalnym wynikiem dla zginaczy wynoszącym 2 w obydwu stawach, - stabilny stan kliniczny w okresie co najmniej 2 miesięcy poprzedzających badanie, - zgoda na terapię antyspastyczną. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - trwałe przykurcze, - wcześniejsza terapia BTX-A, - zabiegi neurologiczne lub chirurgiczne w badanej kończynie, - schorzenia neuromięśniowe.
Childers i wsp. 2004 [16]	Wieloośrodkowe (19 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), randomizowane, podwójnie	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zgięcia w stawie łokciowym), po przebyciu co najmniej 6 tygodni wcześniej udarze</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - całkowita ocena terapii 	<p><u>Ogółem:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 15,4% (14) chorych, w tym</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 21-80 lat o masie ciała co najmniej 60 kg, - pacjenci w okresie czasu co najmniej 6 tygodni

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>). Czas badania: brak informacji.</p> <p>Sponsor: <i>Allergan</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędów systematycznego.</p>	<p>mózgu.</p> <p>Grupy badane: toksyna botuliny typu A, w dawce: 90 jednostek: N=21; 180 jednostek: N=23; 360 jednostek: N=21; w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawkowania wynoszącego 180 jednostek.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=26.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox®) w całkowitych dawkach: 90, 180 i 360 jednostek, jednorazowa iniekcja domięśniowa, w przypadku utrzymywania się spastyczności dozwolona była kolejna iniekcja po co najmniej 12 tygodniach przerwy. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowa iniekcja domięśniowa, w przypadku utrzymywania się spastyczności dozwolona była kolejna iniekcja po co najmniej 12 tygodniach przerwy. <p>Całkowita dawka 180 jednostek: do mięśni nadgarstka podawano: zginacz promieniowy nadgarstka (30 jednostek), zginacz łokciowy nadgarstka (20 jednostek), do 2 mięśni palców po 15 jednostek oraz do mięśnia dwugłowego ramienia (100 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: dozwolona była konwencjonalna terapia antyspastyczna.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>raportowana w 9-stopniowej skali,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena bólu, ocena stopnia niesprawności w 5-punktowej skali, - ocena jakości życia, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>13 pacjentów z powodów administracyjnych i jeden w grupie placebo z powodu braku skuteczności.</p> <p><u>Grupy badane:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 2 pacjentów otrzymujących 90 jednostek, 8 pacjentów otrzymujących 180 jednostek oraz żaden chory z grupy 360 jednostek.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 4 pacjentów.</p>	<p>od udaru mózgu, zdiagnozowanego przez neurologa,</p> <ul style="list-style-type: none"> - poudarowa, ogniskowa spastyczność kończyny górnej (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 3 dla mięśni nadgarstka oraz ≥ 2 dla mięśni łokcia), - pisemna zgoda na udział w badaniu i dostosowanie się do zasad badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowanie usztywnienia stawu kończyny ze spastycznością, - stały przykurcz lub poważny zanik mięśni spastycznej kończyny, - nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych układu oddechowego (natężona objętość wydechowa w 1 sekundzie lub nasiloną pojemność życiowa płuc poniżej 65% normy), - poprzednie lub planowane leczenie toksyną botuliny, iniekcjami fenolem lub zabieg chirurgiczny, - leczenie preparatami zaburzającymi neurotransmisję, - udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających badanie, - schorzenia neuromięśniowe takie jak zespół Lamberta-Eatona, miastenia, stwardnienie zanikowe boczne lub jakakolwiek inna choroba mogąca mieć wpływ na przebieg badania, - nadwrażliwość na stosowany lek lub substancje pomocnicze, - kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania.
Wolf i wsp. 2012 [17]	<p>Jednośrodkowe (Stany Zjednoczone), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>). Czas badania: brak informacji.</p> <p>Sponsor: <i>Allergan</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku lub zaciśnięcia palców rąk).</p> <p>Grupy badane: toksyna botuliny typu A, N=12.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=13.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox®) w całkowitej dawce do 300 jednostek, jednorazowa iniekcja domięśniowa. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowa iniekcja 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - ocena stanu zdrowia u pacjentów po udarze, - ocena zakresu ruchów, - ocena funkcji motorycznych spastycznej kończyny, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupy badane:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 2 pacjentów: 1 chory przerwał leczenie, 1 chory został utracony z okresu obserwacji.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowany udar w okresie czasu od 3-24 miesięcy przed włączeniem do badania, - jednostronna, ogniskowa spastyczność kończyny górnej w obrębie mięśni nadgarstka lub palców, - zdolność do rozpoczęcia wyprostów nadgarstka o co najmniej 10° z całkowicie zgiętej pozycji, z przedramieniem obróconym wewnątrznie, - aktywne zgięcie i odwodzenie ramienia o 45° i nie mniej niż -30° wyprostowanie łokcia, - możliwość powtórzenia powyższych ruchów 3 razy w ciągu minuty, - wolicjonalna aktywacja prostownika nadgarstka i palca

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	domięśniowa. Całkowita dawka do 300 jednostek, iniekcje podawano do mięśni palców i nadgarstka, nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni. Interwencje dodatkowe: pacjenci w obydwu grupach objęci byli programem ćwiczeń terapeutycznych spastycznej kończyny. <u>Okres obserwacji:</u> 12-16 tygodni.			i mięśni zginaczy potwierdzona badaniem elektromiograficznym; - wynik uzyskany w kwestionariuszu Mini-Mental State Exam ≥ 24 , - zdolność do przestrzegania zasad badania i udziału w wizytach kontrolnych, - brak stosowania dodatkowej terapii zajęciowej lub fizykoterapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - leczenie toksyną botulinową w okresie poprzedzającego roku lub iniekcjami fenolem/alkoholem w okresie poprzedzających 6 miesięcy, - usztywnienie kończyny, - utrwalone przykurcze w stawach, - alergia lub nadwrażliwość na lek, - infekcja lub schorzenia dermatologiczne w miejscu iniekcji, - uczestnictwo w innym badaniu, - kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania, - spodziewane zastosowanie innych terapii zmniejszających spastyczność.
Gracies i wsp. 2015 [18]- [20]	Wieloośrodkowe (34 ośrodki kliniczne w 9 krajach), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym, typu IIA [^] , badanie typu <i>superiority</i> (przewagi). Czas badania: sierpień 2011 – wrzesień 2013. Sponsor: <i>Ipsen</i> . Badanie opublikowane. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Dorośli pacjenci z poudarową lub pourazową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym). Grupa badana: toksyna botulinowa typu A, w dawce: 500 jednostek: N=81; 1000 jednostek: N=81; Grupa kontrolna: placebo, N=81. <u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) w całkowitej dawce 500 lub 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. Iniekcje podawano do mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśniętych palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym, grupa mięśni z najwyższym wynikiem w skali MAS traktowana była jako pierwotna docelowa grupa mięśniowa (ang. <i>primary target muscle group</i> , PTMG). Dodatkowo iniekcje podawano do co najmniej 2 dodatkowych mięśni łokcia,	<u>Skuteczność:</u> - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, - całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy (ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; PGA), - ocena jakości życia, - ocena profilu bezpieczeństwa.	<u>Grupa badana 500 jednostek:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 3 pacjentów, po jednym z powodu zdarzeń niepożądanych, przeprowadzki i przyczyn rodzinnych. <u>Grupa badana 1000 jednostek:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 4 pacjentów, po jednym z powodu zdarzeń niepożądanych i niestosowania się do zasad badania oraz 2 z powodu wycofania zgody. <u>Grupa kontrolna:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli (18-80 lat) pacjenci, po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udaru mózgu lub urazowym uszkodzeniu mózgu, - niedowład połowiczny, - spastyczność definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 w pierwotnej docelowej grupie mięśniowej spastycznej kończyny górnej (wobec chorych leczonych wcześniej toksyną botulinową typu A wynik w skali MAS ≥ 3), - ocena w skali DAS ≥ 2 , w podstawowym założonym celu terapeutycznym (jedna z 4 domen), - kąt spastyczności co najmniej 10° w docelowej grupie mięśniowej i średni wynik w <i>Modified Frenchay Scale</i> wynoszący 1-8. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ograniczenia pasywnego zakresu ruchów w spastycznej kończynie, - fizjoterapia rozpoczęta w okresie 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania, - leczenie toksyną botulinową w okresie poprzedzających 4 miesięcy,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>nadgarstka, palców lub ramienia (dawki podawane do poszczególnych mięśni przedstawiono jako wstrzykiwane objętości toksyny botulinu typu A/placebo).</p> <p>Interwencje dodatkowe: dotychczas stosowane, stabilne leczenie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 24 tygodni.</p>		<p>badanie przedwcześnie ukończyło 7 pacjentów, po jednym z powodu wycofania zgody i utraty z badania, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 z powodu naruszenia protokołu.</p>	<p>-spodziewane leczenie toksyną botulinu typu A dolnej kończyny w okresie trwania badania,</p> <p>- wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu, alkoholu lub zabieg chirurgiczny w obrębie podlegającej leczeniu kończynie,</p> <p>-schorzenie zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia toksyną botulinu typu A,</p> <p>-poważne zaburzenie neurologiczne (inne niż niedowład), mogące mieć wpływ na wydajność funkcjonalną pacjenta.</p>
Hesse i wsp. 1998 [21]	<p>Jednośrodkowe (Niemcy), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>). Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: Speywood Pharmaceuticals Ltd.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędów systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinu typu A: N=6; Grupa kontrolna: placebo, N=6.</p> <p>W badaniu uwzględniono 2 dodatkowe grupy, toksyny botulinu typu A i placebo, otrzymujące dodatkowo elektrostymulację – z uwagi na dodatkowo zastosowaną interwencję grupy te nieuwzględnione w niniejszej analizie.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- grupa badana: toksyna botulinu typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Podawano po 250 jednostek toksyny botulinu typu A/placebo do mięśnia dwugłowego ramienia i mięśnia ramiennego oraz po 125 jednostek do mięśnia zginacza palców powierzchownego, zginacza palców głębokiego oraz zginacza nadgarstka promieniowego i łokciowego.</p> <p>Interwencje dodatkowe: fizjoterapia.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- ocena napięcia mięśniowego w skali MAS,</p> <p>- ocena pozycji kończyny,</p> <p>- ocena stopnia niesprawności pacjentów,</p> <p>- ocena bólu,</p> <p>-ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci, po przebyciu 6-12 miesięcy wcześniej udarze mózgu,</p> <p>- ciężka spastyczność kończyny górnej, definiowanej jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 3 dla mięśni łokcia, nadgarstka lub palców,</p> <p>- niefunkcjonalność spastycznej kończyny (brak możliwości wykonania selektywnych ruchów za wyjątkiem wyprustu obręczy barkowej)</p> <p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- utrwalone przykurcze mięśni,</p> <p>- wcześniejsze leczenie toksyną botulinu typu A,</p> <p>- wcześniejsze stosowanie czynników neurolytycznych lub zabiegów chirurgicznych w obrębie spastycznej kończyny,</p> <p>- poważne zaburzenia poznawcze lub trudności w komunikacji.</p>

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Bakheit i wsp. 2001 [22]	<p>Wieloośrodkowe (7 ośrodków klinicznych), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi). Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Ipsen Limited</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A: N=27; Grupa kontrolna: placebo, N=32.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. <p>Podawano 300-400 jednostek toksyny botuliny typu A/placebo do mięśnia dwugłowego ramienia, 150-250 jednostek do mięśnia zginacza palców powierzchownego, oraz po 150 jednostek do zginacza palców głębokiego oraz zginacza nadgarstka promieniowego i łokciowego.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania, <ul style="list-style-type: none"> - ocena bólu, - całkowita ocena terapii, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	Nie podano.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, po przebyciu co najmniej 3 wcześniej udarze mózgu, - niedowład połowiczny i umiarkowana do ciężkiej spastyczność kończyny górnej, definiowanej jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 w co najmniej dwóch z mięśni łokcia, nadgarstka lub palców oraz wynik 1+ w pozostałym obszarze, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - utrwalone przykurcze mięśni, - leczenie toksyną botuliny typu A w okresie poprzedzających 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu, alkoholu lub czynnikami neurolytycznymi w obrębie kończyny górnej.
Bakheit i wsp. 2000 [23]	<p>Wieloośrodkowe (11 ośrodków klinicznych w Europie), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Ipsen Limited</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A: w dawce: 500 jednostek: N=22; 1000 jednostek: N=22; Grupa kontrolna: placebo, N=19.</p> <p>W badaniu analizowano również dawkę 1500 jednostek, niezgodną z zapisami programu lekowego i w związku z tym nie uwzględnioną w niniejszej analizie.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 500 lub 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. <p>Całkowita dawka 500 jednostek: po 75 jednostek do</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - ocena zakresu ruchów i bólu, - ocena ogólnego funkcjonowania, <ul style="list-style-type: none"> - całkowita ocena terapii, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Badanie przedwcześnie ukończył 1 pacjent z grupy placebo.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu, - umiarkowana do ciężkiej spastyczność kończyny górnej, definiowanej jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 dla mięśni łokcia, nadgarstka lub palców. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - utrwalone przykurcze mięśni, - wcześniejsze leczenie toksyną botuliny, - wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu, alkoholu lub czynnikami neurolytycznymi lub wstrzyknięciami do punktu motorycznego w obrębie kończyny górnej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 200 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Całkowita dawka 1000 jednostek: po 150 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 400 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni.</p>			
McCrory i wsp. 2009 [24]-[25]	<p>Wieloośrodkowe (6 ośrodków w Australii), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym, typu IIA[^], badanie typu <i>superiority</i> (przewagi).</p> <p>Czas badania: listopad 2004- styczeń 2006.</p> <p>Sponsor: <i>Ipsen Pty Ltd.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowy typu A: N=54; Grupa kontrolna: placebo, N=42.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- grupa badana: toksyna botulinowy typu A (Dysport[®]), 2 serie iniekcji domięśniowych, pierwsza w całkowitej dawce 750-1000 jednostek, druga (po 12 tygodniach) w całkowitej dawce 500-1000 jednostek.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, 2 serie iniekcji domięśniowych.</p> <p>Podawano po 150 jednostek do następujących mięśni w I cyklu: zginacz promieniowy nadgarstka i zginacz łokciowy nadgarstka, 200 jednostek do mięśnia zginacza powierzchownego palców, 150 do mięśnia zginacza głębokiego palców, 300 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia oraz 100 jednostek do zginacza kciuka.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - ocena jakości życia, ocena bólu i depresji, - ocena założonych celów, - całkowita ocena korzyści z terapii, - ocena obciążenia opiekunów, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 2 pacjentów, jeden z powodu wycofania zgody i jeden z powodu naruszeń protokołu.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 4 pacjentów, 3 z powodu wycofania zgody i jeden z powodu naruszeń protokołu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci po przebytych co najmniej 6 wcześniej udarach mózgu, - umiarkowana do poważnej spastyczność ramienia (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 w co najmniej dwóch z trzech analizowanych grup mięśni – nadgarstka, palców, łokcia i wynik minimum 1+ dla trzeciego obszaru), - możliwości poznawcze i komunikacyjne wystarczające do wydania pisemnej zgody na leczenie, - ustabilizowana terapia doustnie podawanymi lekami antyspastycznymi w okresie miesiąca poprzedzającego badanie, - stabilne wyniki oceny spastyczności i niesprawności w okresie 4 tygodni przed wizytą początkową, - świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poważny przykurcz lub inne neurologiczne zaburzenie, - jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych, - poprzednie leczenie toksyną botulinowy typu A (w okresie 120 dni poprzedzających badanie) lub wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolem lub dokanałowo podawanym baklofenem spastyczności ramienia.
Suputtitad i wsp. 2005 [26]	<p>Jednoośrodkowe (Tajlandia), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p>	<p>Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii (u 96% poudarową).</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowy typu A: w dawce 500 jednostek: N=15; w dawce 1000 jednostek: N=5;</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, - ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania,</p>	<p><u>Nie podano.</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku powyżej 15 lat, - jakkolwiek przyczyna spastyczności (udar, pourazowe uszkodzenie mózgu, uszkodzenie rdzenia kręgowego, stwardnienie rozsiane lub

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>).</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Ipsen Limited</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Grupa kontrolna: placebo, N=15.</p> <p>W badaniu analizowano również dawkę 350 jednostek, jednak ponieważ jest ona niższa od sugerowanej w ChPL Dysport® (500-1000 jednostek), nie została uwzględniona w niniejszej analizie.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport®), w całkowitej dawce 500 lub 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe. <p>Całkowita dawka 500 jednostek: po 75 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 200 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Całkowita dawka 1000 jednostek: po 150 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 400 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Interwencje dodatkowe: pacjenci dodatkowo objęci programem rehabilitacyjnym, dozwolone stosowanie koniecznych terapii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena bólu, - ocena profilu bezpieczeństwa. 		<p>inna neurodegeneracyjna choroba),</p> <ul style="list-style-type: none"> - spastyczność kończyny górnej, - stabilny stan kliniczny i neurologiczny, - brak zaburzeń poznawczych, - co najmniej 6-miesięczna rehabilitacja, - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowite porażenie (stopień oceny mocy <2 w docelowych segmentach), - trwałe przykurcz spastycznej kończyny, - nadwrażliwość na stosowany lek lub substancje pomocnicze, - schorzenia neuro mięśniowe takie jak zespół Lamberta-Eatona, miastenia lub stwardnienie zanikowe boczne, - niekontrolowana choroba systemowa, - kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajęcia w ciąży w trakcie trwania badania, - poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolem lub zabieg chirurgiczny, - jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych, - zanik mięśni leczonej kończyny.
Cesaretti i wsp. 2013 [27]	<p>Randomizowane, podwójnie zamaskowane, pilotażowe badanie w układzie równoległym, typu IIA[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (<i>superiority</i> lub <i>inferiority</i>). Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie częściowo opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej; N=9.</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®), brak danych na temat liczebności grupy;</p> <p>Grupa kontrolna: toksyna botulinowa typu A (konwencjonalne preparaty), brak danych na temat liczebności grupy.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - iniekcje domięśniowe. <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena napięcia mięśniowego w zmodyfikowanej skali Ashwortha, - badania elektromiograficzne. 	<u>Brak danych.</u>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: brak możliwości oceny ze względu na brak danych.	<u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.			
Badania nierandomizowane z grupą kontrolną					
Dressler i wsp. 2015 [28]	<p>Wieloośrodkowe (47 ośrodków klinicznych w Niemczech), nierandomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną, w układzie równoległym, typu IIC[^], brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (<i>superiority</i> lub <i>inferiority</i>). Czas badania: kwiecień 2012 – maj 2014.</p> <p>Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A, N=108; Grupa kontrolna: konwencjonalna terapia, N=110.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin®) w dawkach wynoszących: średnia±SD: 215±114 podczas 1. iniekcji oraz 268,7±155 podczas 5. iniekcji; iniekcje domięśniowe.</p> <p>- grupa kontrolna: konwencjonalna terapia (doustne leki przeciwspastyczne, fizjoterapia i terapia zajęciowa).</p> <p>Interwencje dodatkowe: w grupie badanej pacjenci również mogli otrzymywać dodatkowo konwencjonalną terapię, jeśli była wymagana.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do 5 serii iniekcji, <u>okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), - ocena osiągnięcia zamierzonych celów terapii w skali GAS (ang. <i>Goal Attainment Scale</i>), - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza i pacjenta (ang. <i>Global Clinical Impression</i>), - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. <i>Disability Assessment Scale</i> (DAS), - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupa badana i kontrolna:</u> badanie przedwcześnie ukończyło 11% pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci, z poudarową spastycznością kończyny górnej i koniecznością leczenia antyspastycznego, - zdolność do zrozumienia i pisemnego wypełnienia kwestionariuszy, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu dotyczącym terapii antyspastycznej, - stosowanie toksyny botuliny w okresie krótszym niż 12 tygodni poprzedzających badanie, - nadwrażliwość na toksynę botuliny lub inne stosowane leki antyspastyczne, - infekcja w obrębie planowanych podań leku, - schorzenia nerwowo-mięśniowe takie jak syndrom Lamberta-Eatona, miastenia.
Badania nierandomizowane, jednoramienne					
Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32] OLEX Period	<p>Wieloośrodkowe (23 ośrodki kliniczne w 3 krajach - Czechach, na Węgrzech i w Polsce), nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne badanie typu IID[^]. Czas badania: wrzesień 2006 – maj 2008.</p> <p>Kontynuacja badania RCT Kanovsky i wsp. 2009 0-[5].</p> <p>Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk).</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A, N=145.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek, maksymalnie 5 serii iniekcji domięśniowych, przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami wynosiły co najmniej 12 tygodni.</p> <p>Prawidłową lokalizację igły w docelowym mięśniu zapewniała elektrostymulacja lub rejestracja sygnału elektromiograficznego. Iniekcje podawano do wszystkich mięśni z wynikiem w skali Ashwortha ≥2 i występującymi objawami klinicznymi, tj. objawami zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zgięcia w stawie</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. <i>Disability Assessment Scale</i> (DAS), - ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali ang. <i>Carer Burden Scale</i> (CBS), - całkowita ocena terapii dokonywana w 4-punktowej skali Likerta, - czas trwania efektu terapeutycznego, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Badanie przedwcześnie ukończyło 17,2% pacjentów z powodu: wycofania zgody (6,9%), niewystarczającej skuteczności leczenia (4,1%) i zdarzeń niepożądanych (3,4%).</p>	<p><u>Kryteria włączenia i wykluczenia</u> identyczne jak w badaniu RCT Kanovsky i wsp. 2009 0, dodatkowym kryterium włączenia było ukończenia podwójnie zamaskowanej fazy badania RCT Kanovsky i wsp. 2009 0.</p>

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>łokciowym, zaciśniętych palców rąk, nawracania przedramienia i kciuka stale schowanego w dłoni. Do pozostałych mięśni kończyny górnej (np. z poprawą wyniku w skali Ashwortha) iniekcje były dobierane indywidualnie.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do 5 dodatkowych serii podań w co najmniej 12-tygodniowych odstępach czasu, <u>okres obserwacji:</u> do 20 tygodni od ostatniej iniekcji; ogółem 48-69 tygodni.</p>			
Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37] OLEX Period	<p>Wieloośrodkowe (46 ośrodków klinicznych w 7 krajach - Czechach, Niemczech, na Węgrzech, w Indiach, Polsce, Rosji i USA), nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne badanie typu IID[^].</p> <p>Czas badania: wrzesień 2011 – luty 2014.</p> <p>Kontynuacja badania RCT Elovic i wsp. 2016 [6]-[11].</p> <p>Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym).</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinu typu A, N=296.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- grupa badana: toksyna botulinu typu A (Xeomin[®]) w dawce 400 jednostek, 3 serie iniekcji domięśniowych, przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami wynosiły 12 tygodni.</p> <p>Iniekcje podawano do wszystkich mięśni prezentujących objawy spastyczności. Prawidłową lokalizację igły w docelowym mięśniu zapewniała elektrostymulacja, ultrasonografia lub rejestracja sygnału elektromiograficznego.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do 3 dodatkowych serii podań w 12-tygodniowych odstępach czasu, <u>okres obserwacji:</u> 36 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha, - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), - całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza, pacjenta i opiekuna (ang. <i>Global Impression of Change</i>), w 7-stopniowej skali Likerta, - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. <i>Disability Assessment Scale</i> (DAS), - ocena jakości życia w skali EQ-5D, - ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali ang. <i>Carer Burden Scale</i> (CBS), - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Badanie przedwcześnie ukończyło 17,1% pacjentów z powodu: wycofania zgody (N=19), predefiniowanych kryteriów zakończenia leczenia (N=13), zdarzeń niepożądanych (N=10), utraty z okresu obserwacji (N=6), braku skuteczności leczenia (N=3) i niestosowania się do zaleceń (N=1).</p>	<p><u>Kryteria włączenia i wykluczenia</u> identyczne jak w badaniu RCT Elovic i wsp. 2016 [6], dodatkowym kryterium włączenia było ukończenia podwójnie zamaskowanej fazy badania RCT Elovic i wsp. 2016 [6] oraz konieczność kontynuacji terapii.</p>
Fiore i wsp. 2012 [38]-[39]	<p>Nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, otwarte, prospektywne badanie typu IID[^].</p> <p>Czas badania: maj 2009-maj 2010.</p> <p>Sponsor: <i>nie podano</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinu typu A, N=20.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- grupa badana: toksyna botulinu typu A (Xeomin[®]) w dawce 160-450 jednostek, ponowne iniekcje domięśniowe były dozwolone w 12-tygodniowych odstępach czasu.</p> <p>Interwencje dodatkowe: pacjenci poddani programowi terapii rehabilitacyjnej.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana względem wartości początkowej wyniku w zmodyfikowanej skali Ashwortha, - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS, - zmiana względem wartości początkowej wyniku częstości skurczów (ang. <i>Spasm Frequency Score</i>; SFS). 	<p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej, po przebytych ≤ 18 miesięcy wcześniej udarze mózgu, - brak poważnych zaburzeń poznawczych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie leków mogących mieć wpływ na wyniki badania (toksyna botulinu, Leki GABA-ergiczne, benzodiazepiny, leki zwiadcujące), - wcześniejsze złamania spastycznej kończyny, - poważne zaburzenia lękowo-depresyjne, - zmiany strukturalne w tkankach miękkich

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 miesięcy.			spastycznej kończyny.
Rossi i wsp. 2014 [40]-[41]	Nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, prospektywne badanie typu IID [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: <i>nie podano</i> . Badanie częściowo opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: brak możliwości oceny ze względu na brak danych.	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. Grupa badana: toksyna botuliny typu A, N=11. <u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin®) w dawce 130-400 jednostek, 3 serie iniekcji domięśniowych w roku. Interwencje dodatkowe: pacjenci poddani standardowemu programowi terapii rehabilitacyjnej. <u>Okres leczenia:</u> 3 serie iniekcji domięśniowych w roku, <u>okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.	<u>Skuteczność:</u> - zmiana względem wartości początkowej wyniku w zmodyfikowanej skali Ashwortha, - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS, - ocena zakresu ruchów, - ocena profilu bezpieczeństwa.	<u>Brak danych</u> .	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej, po przebyciu 2 lata lub wcześniej udarze mózgu, - ocena napięcia mięśniowego >3 w zmodyfikowanej skali Ashwortha w dwóch stawach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa					
Baricich i wsp. 2017 [47]	Jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny we Włoszech), randomizowane, pojedynczo maskowane, w układzie skrzyżowanym, typu IIA [^] , brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (<i>superiority</i> lub <i>inferiority</i>). Czas badania: wrzesień 2014 – styczeń 2015. Sponsor: <i>brak</i> . Badanie opublikowane. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niejasne do wysokiego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Dorośli pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej i dolnej. Grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin®), N=10; Grupa kontrolna: toksyna botuliny typu A (Botox®), N=10. <u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin®) w dawce ≥600 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. - grupa kontrolna: toksyna botuliny typu A (Botox®) w dawce ≥600 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe. Po jednokrotnej iniekcji leków następował 6 miesięczny okres wymywania, po którym chorzy otrzymywali krzyżowo drugi z preparatów toksyny botuliny typu A w postaci jednokrotnej iniekcji domięśniowej. Interwencje dodatkowe: nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.	<u>Skuteczność:</u> - ocena pracy serca, - ocena profilu bezpieczeństwa.	<u>Nie podano</u> .	<u>Kryteria włączenia:</u> - ogniskowa spastyczność (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥2), mięśni kończyny górnej i dolnej, wymagająca terapii Xeominem® w dawce co najmniej 600 jednostek, - hemiplegia poudarowa, - wiek ≥18 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niewydolność serca o nasileniu objawów w skali NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>) ≥3, - wcześniejsza diagnoza arytmii sercowej, - jednoczesne stosowanie beta-blokerów, - wszczepiony rozrusznik serca, - stałe przykurcze docelowych mięśni.
Wissel i wsp. 2017 TOWER [48]-[50]	Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne badanie typu IID [^] , o	Dorośli pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej i dolnej. Grupa badana: toksyna botuliny typu A, N=155.	<u>Skuteczność:</u> - ocena profilu bezpieczeństwa, - całkowita ocena tolerancji leczenia dokonywana przez	<u>Badanie</u> przedwcześnie ukończyło 18 (11,6%) pacjentów z	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli (18-80 lat) pacjenci, po przebyciu 3 miesiące lub wcześniej udarze mózgu, - poudarowa spastyczność kończyny (górnej i

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>charakterze zwiększania dawki. Czas badania: maj 2012 – wrzesień 2014.</p> <p>Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®), podawana w postaci iniekcji domięśniowych w 3 seriach: 1. seria w dawce 400 jednostek, 2. seria w dawce 600 jednostek, 3. seria w dawce 800 jednostek, przerwy pomiędzy kolejnymi seriami iniekcji wynosiły 12-16 tygodni.</p> <p>Iniekcje podawano do mięśni kończyny górnej lub kończyny dolnej lub obu, maksymalna dawka przypadająca na kończynę wynosiła 600 jednostek. W przypadku obaw związanych z zastosowaniem najwyższej dawki (800 jednostek), istniała możliwość podania niższej dawki (≥600 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: konwencjonalna terapia antyspastyczna.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 3 serie podań w 12-16 tygodniowych odstępach czasu, <u>okres obserwacji:</u> 36-48 tygodni.</p>	<p>lekarza, - ocena napięcia mięśniowego, - ocena osiągnięcia zamierzonych celów terapii w skali GAS (ang. <i>Goal Attainment Scale</i>), - całkowita ocena skuteczności terapii dokonywana przez lekarza i pacjenta.</p>	<p>powodu: wycofania zgody (N=7), zdarzeń niepożądanych (N=5), predefiniowanych kryteriów zakończenia leczenia (N=3), utraty z okresu obserwacji (N=3), niestosowania się do zaleceń (N=1) oraz przyczyn administracyjnych (N=1).</p>	<p>dolnej) po tej samej stronie ciała, wymagająca terapii Xeominem® w dawce 800 jednostek, - pacjenci z obustronną spastycznością kończyn byli włączani pod warunkiem udzielenia zgody na leczenie tylko kończyny tylko po jednej stronie ciała.</p>

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 32. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5].

Cecha	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®); N=73	Placebo; N=75	Ogółem; N=148
Wiek (lata); średnia±SD	58,1±10,2	53,3±13,3	55,6±12,1
Płeć (mężczyźni/kobiety); %	62/38	67/33	64/36
BMI (kg/m²); średnia±SD	26,4±4,6	26,3±3,5	26,3±4,1
Czas od pierwszej diagnozy spastyczności (miesiące); średnia±SD	60,9±49,1	49,2±47,9	55,0±48,7
Pacjenci wcześniej leczeni BTX-A*; n (%)	21 (28,8)	15 (20)	36 (24,3)
Pacjenci wcześniej nieleczeni; n (%)	52 (71,2)	60 (80)	112 (75,7)
Komentarz	Początkowa charakterystyka obydwu grup była podobna (w grupie toksyny botulinowej typu A pacjenci byli nieco starsi i cierpieli z powodu spastyczności o około rok dłużej niż w grupie placebo).		

*BTX-A - preparaty toksyny botulinowej typu A inne niż Xeomin®.

Tabela 33. Charakterystyka populacji włączonej do badania Elovic i wsp. 2016 [6]-[11].

Cecha	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®); N=171	Placebo; N=88
-------	--	---------------

Wiek [lata]; średnia±SD	55,4±11,7	57,1±10,8
Płeć [mężczyźni]; n (%)	97 (56,7)	50 (56,8)
Rasa; n (%)		
biała	136 (79,5)	73 (83,0)
czarna lub afro-amerykańska	6 (3,5)	2 (2,3)
azjatycka	27 (15,8)	13 (14,8)
inna	2 (1,2)	0 (0%)
BMI (kg/m²); średnia±SD	27,0±4,5	27,0±3,9
Czas od ostatniego udaru powodującego spastyczność [miesiące]; mediana (zakres)	28,0 (4-277)	27,8 (3-412)
Czas od pierwszej diagnozy spastyczności kończyny górnej [miesiące]; mediana (zakres)	11,8 (0-270)	12,0 (0-257)
Charakter kliniczny spastyczności kończyny górnej; n (%)		
przywodzone lub wewnętrzne obrócone ramię	87 (50,9)	49 (55,7)
zgięty łokieć	171 (100,0)	88 (100,0)
nawrócone przedramię	151 (88,3)	75 (85,2)
zgięty nadgarstek	171 (100,0)	88 (100,0)
kciuk w dłoni	104 (60,8)	52 (59,1)
zaciśnięta pięść	171 (100,0)	88 (100,0)
zgięcie palców do wnętrza dłoni	22 (12,9)	5 (5,7)
Komentarz	Grupy były dobrze zbilansowane, niemniej pacjenci, którzy otrzymywali toksynę botulinową byli średnio nieco młodszy niż pacjenci z grupy placebo.	

Tabela 34. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kaji i wsp. 2010 [12].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Botox®); N=72		Placebo; N=37	
	200 U (4 ml) N=51	120 U (2,4 ml) N=21	4 ml N=26	2.4 ml N=11
Wiek [lata]; średnia±SD	63,5±9,3	62,7±9,7	63,6±11,0	62,3±9,6
Pochodzenie japońskie; n (%)	51 (100)	21 (100)	26 (100)	11 (100)
Płeć [mężczyźni/kobiety]; n	36/15	19/2	14/12	5/6
Masa ciała [kg]; średnia±SD	60,5±10,2	62,9±9,1	59,0±11,8	57,7±9,2
Czas trwania udaru [miesiące]; średnia±SD	82,2±83,5	91,3±63,4	80,7±67,0	75,5±46,3
Stopień nasilenia spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashwortha; średnia±SD				
- nadgarstek	3,31±0,47	3,33±0,48	3,18±0,40	3,18±0,41
- palec	3,08±0,66	3,10±0,70	3,09±0,54	3,09±0,54

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



- kciuk	2,59±0,69	3,07±0,73	2,89±0,60	2,89±0,60
Nasilenie objawów w skali DAS (<i>Disability Assessment Scale</i>); średnia±SD	2,24±0,71/ N=44	2,38±0,50/ N=14	2,27±0,47/ N=9	2,27±0,47/ N=9
Nasilenie objawów w skali CGI (<i>Clinical Global Impression</i>)				
w ocenie lekarza	-1,29±1,51	-2,14±1,56	-3,00±0,89	-3,00±0,89
w ocenie pacjenta	-1,43±1,97	-1,86±1,80	-1,55±2,07	-1,55±2,07
w ocenie fizjoterapeuty	-1,27±1,74	-2,24±1,70	-2,64±1,03	-2,64±1,03
Komentarz	Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym, za wyjątkiem nierównomiernego rozłożenia płci.			

Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do badania Brashear i wsp. 2002 [13].

Cecha	Toksyna botulinowa typu A (Botox®); N=64	Placebo; N=62
Wiek [lata]; średnia (zakres)	61 (23-88)	62 (23-87)
Pacjenci w wieku ≥60 lat; n (%)	34 (53)	34 (55)
Płeć [kobiety]; n (%)	36 (56)	27 (44)
Wysokość ciała [cm]; średnia	168,0	170,8
Masa ciała [kg]; średnia	76,5	78,3
Rasa; n (%)		
biała	53 (83)	46 (74)
czarna	7 (11)	14 (23)
hiszpańska	3 (5)	1 (2)
azjatycka	0	1 (2)
inna	1 (2)	0
Czas trwania spastyczności; średnia	4,6	4,9
Komentarz	Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w początkowej charakterystyce pacjentów.	

Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania Meythaler i wsp. 2009 [14].

Cecha	Toksyna botulinowa typu A (Botox®)/ placebo; N=21	
Wiek (lata); średnia±SD (zakres)	53,33±14,8 (21-79)	
Płeć; n	męska	15
	żeńska	6
Rasa; n	biała	8

	czarna	11
Komentarz	Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w początkowej charakterystyce pacjentów dotyczącej wieku, płci i rasy. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w ocenie depresji (kwestionariusz Becka: $p=0,0154$), która jednak nie została uznana za istotną klinicznie.	

Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badania Simpson i wsp. 1996 [15].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Botox®)/ placebo; N=37	
Wiek (lata); średnia±SD (zakres)	59±12 (29-76)	
Płeć; n (%)	męska	16 (43)
	żeńską	21 (57)
Czas od udaru (miesiące); średnia (zakres)	37 (9-133)	
Przyczyna udaru; n (%)	zakrzep	22 (63)
	zator	5 (14)
	krwotok	8 (23)
Komentarz	Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w początkowej charakterystyce pacjentów.	

Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badania Childers i wsp. 2004 [16].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Botox®); N=65			Placebo; N=26
	90 U; N=21	180 U; N=23	360 U; N=21	
Wiek [lata]; średnia (zakres)	59,3 (30,4-76,1)	61,1 (39,6-79,4)	59,0 (35,4-77,7)	60,6 (33,8-76,0)
Płeć [mężczyźni/kobiety]; n	16/5	15/8	17/4	13/13
Masa ciała [kg]; średnia±SD	79,5±15,4	75,4±13,6	83,7±22,1	76,0±14,2
Czas od udaru [miesiące]; średnia (zakres)	28,7 (0,9-108,5)	31,2 (1,2-226,9)	16,5 (2,6-99,2)	26,6 (2,1-211,7)
Komentarz	Między grupami stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości wystąpienia określonego typu udaru: większy odsetek chorych doświadczył udaru zakrzepowego w grupie otrzymującej toksynę botulinowy w dawce 90 U (57,1%), w dawce 360 U (81,0%) oraz w grupie placebo (57,7%) niż w grupie otrzymującej toksynę botulinowy w dawce 180 U (30,4%). Grupy były dobrze zbilansowane pod względem stosowanego leczenia spastyczności.			

Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badania Wolf i wsp. 2012 [17].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Botox®); N=12	Placebo; N=13
Wiek [lata]; średnia±SD (zakres)	48,8±15,6 (24-70)	49,8±13,7 (23-76)

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Płeć [mężczyźni/kobiety]; n (%)	7 (58,3)/ 5 (41,7)	8 (61,5)/ 5 (38,5)
BMI (kg/m²); średnia±SD	29,4±7,1	27,2±5,7
Rasa; n (%)		
biała (nie latynoska)	0 (0%)	2 (15,4)
czarna (nie latynoska)	11 (91,7)	11 (84,6)
azjatycka lub pacyficzna	1 (8,3)	0 (%)
Stan cywilny; n (%)		
nigdy niezamężna/ niezona	5 (41,7)	3 (23,1)
rozwódzony/ w separacji	2 (16,7)	5 (38,5)
wdowa/ wdowiec	1 (8,3)	0 (0%)
w związku małżeńskim	4 (33,3)	5 (38,5)
Dominująca ręka przed udarem; n (%)		
lewa	1 (8,3)	3 (23,1)
prawa	11 (91,7)	10 (76,9)
Strona ciała upośledzona w wyniku udaru; n (%)		
lewa	6 (50,0)	7 (53,8)
prawa	6 (50,0)	6 (46,2)
Dominująca ręka przed udarem vs strona ciała dotknięta niedowładem po udarze; n (%)		
lewa - lewa	0 (0%)	2 (15,4)
lewa - prawa	1 (8,3)	1 (7,7)
prawa - lewa	6 (50,0)	5 (38,5)
prawa - prawa	5 (41,7)	5 (38,5)
Sytuacja mieszkaniowa; n (%)		
mieszkanie z małżonkiem, krewnym, przyjacielem	11 (91,7)	9 (69,2)
mieszkanie samemu	1 (8,3)	4 (30,8)
Typowe schorzenia (raportowane u >20% pacjentów); n (%)		
wysokie ciśnienie tętnicze krwi	11 (91,7)	10 (76,9)
bóle głowy	3 (25,0)	2 (15,4)
cukrzyca	3 (25,0)	7 (53,8)
Komentarz	Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym i klinicznym.	

Tabela 40. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gracies i wsp. 2015 [18].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®); N=159		Placebo; N=79
	500 U; N=80	1000 U; N=79	
Wiek [lata]; średnia±SD	52,8±12,9	52,8±13,7	52,7±13,9
Płeć [mężczyźni/kobiety]; n (%)	52 (65%)/ 28 (35%)	52 (66%)/ 27 (34%)	49 (62%)/ 30 (38%)
Masa ciała [kg]; średnia±SD	82,4±17,5	82,0±18,7	78,5±19,6
Spastyczność ręki [lewej/prawej]; n (%)	37 (46%)/ 43 (54%)	50 (63%)/ 29 (37%)	34 (43%)/ 45 (57%)
Przyczyna spastyczności; n (%)			
udar	72 (90%)	73 (92%)	70 (89%)
pourazowe uszkodzenie mózgu	8 (10%)	6 (8%)	9 (11%)
Czas od wystąpienia zdarzenia [lata]; średnia±SD (zakres)			
udaru	5,4±4,1 (0,7-16,8)	5,0±4,4 (0,7-21,1)	4,9±4,7 (0,6-20,9)
pourazowego uszkodzenia mózgu	12,1±6,2 (5-22)	10,8±11,5 (2-34)	8,4±8,2 (1-26)
Jednoczesna fizjoterapia; n (%)			
Tak	38 (48%)	38 (48%)	35 (44%)
Nie	42 (53%)	41 (52%)	44 (56%)
Stosowane wcześniej leczenie			
Brak wcześniejszego leczenia*	35 (44%)	36 (46%)	37 (47%)
Pierwotnie docelowa grupa mięśni; n (%)			
zginacze łokci	25 (31%)	19 (24%)	23 (29%)
zginacze nadgarstka	11 (14%)	12 (15%)	15 (19%)
zginacze palca	44 (55%)	48 (61%)	41 (52%)
Upośledzenie czynności (Disability Assessment Scale) będące głównym celem leczenia; n (%)			
higiena	22 (28%)	17 (22%)	12 (15%)
ubieranie się	21 (26%)	21 (27%)	21 (27%)
pozycja kończyny	32 (40%)	38 (48%)	38 (48%)
ból	5 (6%)	2 (3%)	8 (10%)
brak danych	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Komentarz	Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym oraz klinicznym, uwzględniając także jednoczesne stosowanie fizjoterapii.		

*poprzednie leczenie definiowano jako stosowanie toksyny botulinowy typu A w upośledzonej kończynie przez okres dłuższy niż 4 miesiące, przed włączeniem do badania.

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 41. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hesse i wsp. 1998 [21].

Cecha		Toksyna botulinowa typu A (Dysport®)/ placebo; N=24
Wiek (lata); średnia (zakres)		52,3 (32-73)
Płeć; n	męska	19
	żeńską	5
Czas od udaru (miesiące); średnia (zakres)		7,45 (6-11)
Niedowład połowiczny; n	prawej części ciała	12
	lewej części ciała	12
Przyczyna udaru; n	niedokrwienny	18
	krwotoczny	6
Komentarz		Nie raportowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do dodatkowej terapii.

Tabela 42. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bakheit i wsp. 2001 [22].

Cecha		Toksyna botulinowa typu A (Dysport®); N=27	Placebo; N=32
Wiek (lata); średnia±SD		64,1±13,2	67,0±11,1
Płeć; n	męska	11	15
	żeńską	16	17
Masa ciała (kg); średnia±SD		74,4±16,2	70,6±14,8
Przyczyna udaru; n (%)	niedokrwienny	14 (51,9)	15 (46,9)
	krwotoczny	8 (29,6)	3 (9,4)
	zatorowy	2 (7,4)	11 (34,4)
	nieznana	3 (11,1)	3 (9,4)
Spastyczna kończyna; n	dominująca	9	15
	niedominująca	13	8
	brak danych	5	9
Całkowity wynik bólu; średnia±SD		3,1±2,6	3,2±3,0
Wskaźnik Barthel; średnia±SD		12,1±5,0	13,5±5,5
Komentarz		Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w początkowej charakterystyce pacjentów.	

Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bakheit i wsp. 2000 [23].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®); N=63			Placebo; N=19
	500 U; N=22	1000 U; N=22	1500 U; N=19	
Wiek [lata]; średnia±SD	64,1± 14,7	60,7±9,1	61,6±14,9	63,6±14,1
Płeć [mężczyźni/kobiety]; n	15/7	12/10	12/7	12/7
Masa ciała [kg]; średnia±SD (mediana)	75,7±22,2 (71,5)	74,2±15,1 (70,8)	73,5±14,2 (73,7)	78,1±15,4 (71,6)
Udar niedokrwienny; n	12	13	11	8
Udar krwotoczny; n	6	4	2	3
Zator tętnicy mózgowej; n	2	4	4	4
Półowiczy niedowład ręki; n				
dominującej	13	10	8	9
niedominującej	8	9	9	8
brak danych	1	3	2	2
Komentarz	Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem wcześniejszego leczenia spastyczności, jak i demograficznym.			

Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej do badania McCrory i wsp. 2009 [24]-[25].

Cecha		Toksyna botulinowy typu A (Dysport®)/ placebo; N=54	Placebo; N=42
Wiek (lata); średnia±SD (zakres)		59,7±12,2 (32-82)	58,4±14,6 (21-83)
Indeks masy ciała (BMI); średnia±SD (zakres)		27,9±5,8 (18,2-50,2)	26,7±4,9 (18,6-38,4)
Płeć męska/ żeńska; n (%)		32/22	26/16
Czas od udaru (miesiące); średnia±SD (zakres)		5,3±8,7 (0,5-60,8)	6,6±12,6 (0,6-61,1)
Rasa; n (%)	kaukaska	49 (90,7)	40 (95,2)
	azjatycka	5 (9,3)	2 (4,8)
Komentarz		Grupy porównywalne pod względem początkowej charakterystyki pacjentów.	

Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania Suputtitada i wsp. 2005 [26].

Cecha	Toksyna botulinowy typu A (Dysport®); N=35			Placebo; N=15
	350 U; N=15	500 U; N=15	1000 U; N=5	
Wiek [lata]; średnia±SD (zakres)	46,53±8,53 (35-66)	53±18,69 (37-87)	59,85±9,15 (40-70)	55,2±8,94 (39-68)

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Płeć [mężczyźni/kobiety]; n	8/7	8/7	3/2	7/8
Masa ciała [kg]; średnia±SD (zakres)	61,27±4,67 (52-68)	59,8±6,79 (45-70)	58,4±9,81 (44-69)	58,04±6,41 (45-68)
Przyczyna spastyczności; n (%)				
Udar niedokrwienny	9	8	3	8
Udar krwotoczny	6	6	2	6
Zator tętnicy mózgowe	0	1	0	1
Czas od początku udaru [miesiące]; średnia±SD (zakres)	7,9±0,9 (6-11)	8,4±0,7 (6-12)	8,7±0,4 (6-12)	8,5±0,8 (6-12)
Połowiczy niedowład ręki; n				
dominującej	9	8	3	7
niedominującej	6	7	2	8
Nasilenie spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashwortha; średnia	4	4	4	4
Komentarz	Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych oraz klinicznych.			

Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dressler i wsp. 2015 [28].

Cecha		Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®); N=108	Konwencjonalne leczenie; N=110
Płeć; n (%)	męska	58 (53,7)	70 (63,6)
	żeńską	50 (46,3)	40 (36,4)
Wiek (lata); średnia±SD		61,7±12,9	64,8±12,7
Wskaźnik masy ciała (kg/m²); średnia±SD		26,7±4,1	27,7±4,8
Okres od udaru (lata); średnia±SD		7,5±5,8	5,3±5,1
Rodzaj udaru; (%)	niedokrwienny	51 (47,2)	43 (39,1)
	krwotoczny	16 (14,8)	7 (6,4)
	inna	21 (19,4)	29 (26,4)
	brak danych	20 (18,5)	31 (28,2)
Czas trwania spastyczności (lata); średnia±SD		6,6±6,3	4,9±5,4
Wcześniejsze leczenie antyspastyczne		85 (78,7)	65 (59,1)
Wcześniejsza terapia toksyną botulinową typu A		67 (62)	0

Badania Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32] i Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37] były fazami przedłużonymi badań randomizowanych, w związku z czym początkowa charakterystyka włączonych pacjentów była tożsama z badaniami Kanovsky i wsp. 2009 0-[5] i Elovic i wsp. 2016 [6]-[11].

Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fiore i wsp. 2012 [38]-[39].

Cecha		Toksyna botuliny typu A (Xeomin®); N=20
Wiek (lata); średnia±SD		63,4±7,03
Płeć [mężczyźni/kobiety]; n		14/6
Okres od udaru (miesiące); średnia±SD		12±5,3
Przyczyna udaru; n	zakrzep	12
	krwotok	8
Strona ciała; n	prawa	13
	lewa	7

Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rossi i wsp. 2014 [40]-[41].

Cecha	Toksyna botuliny typu A (Xeomin®); N=11
Wiek (lata); zakres	37-80
Okres od udaru (lata); średnia (zakres)	6,2 (2-24)

Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania Baricich i wsp. 2017 [47].

Cecha	Toksyna botuliny typu A (Xeomin®); N=5	Toksyna botuliny typu A (Botox®); N=5	Ogółem; N=10
Wiek [lata]; średnia±SD	66±14,2	72±5,1	69±10,5
Płeć [mężczyźni/kobiety]; n	3/2	4/1	7/3
Czas od pierwszego udaru [miesiące]; średnia±SD	126,8±84,95	106,8±49,34	116,8±65,20
Udar typu niedokrwiennego; n	3	2	5
Udar typu krwotocznego; n	2	3	5
Masa ciała [kg]; średnia±SD	73,8±8,42	71,8±9,46	70,3±10,36
BMI (kg/m ²); średnia±SD	25,46±1,38	25,19±1,84	24,37±1,26
Całkowita dawka toksyny botuliny [jednostki]; średnia±SD	660±89,44	670±83,67	665±81,82
Dawka na kg m.c. [jednostki]; średnia±SD	9,48±0,57	9,72±0,61	9,63±0,66
Funkcjonalna kategoria poruszania się; średnia±SD [Functional Ambulation Category]	4,2±0,45	4,2±0,45	4,2±0,45
Indeks Barthela; średnia±SD	67 ± 5,7	71±7,42	69±6,58
Indeks sprawności motorycznej kończyn górnych; średnia±SD	46,2±3,03	47,8±4,59	47±3,74
Indeks sprawności motorycznej kończyn dolnych; średnia±SD	57,2±3,27	58,8±1,64	58±2,58

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Komentarz	Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym i klinicznym.
------------------	---

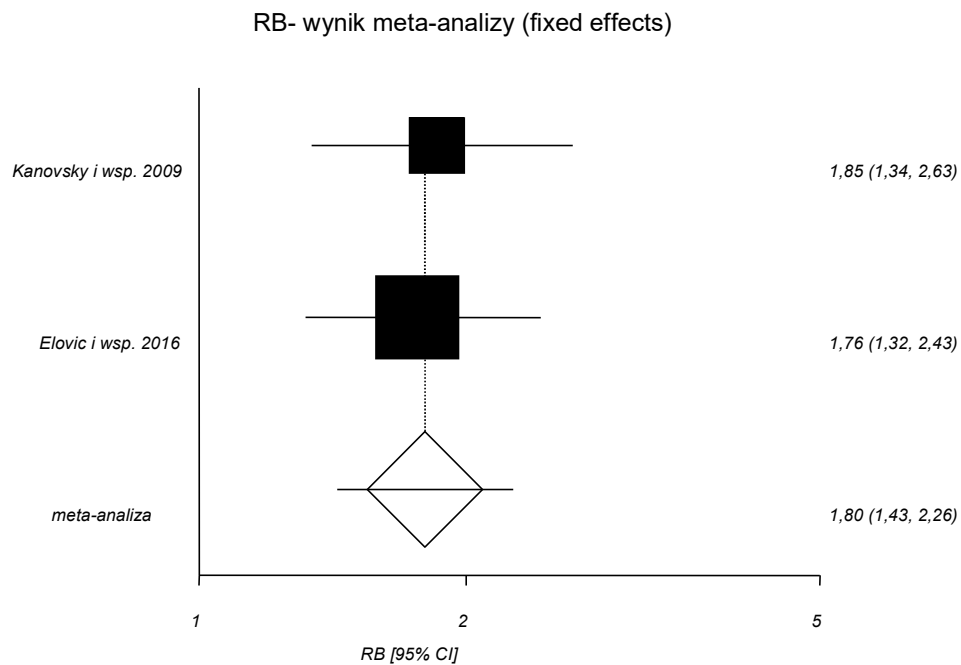
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Wissel i wsp. 2017 [48].

Cecha	Toksyna botulinu typu A (Xeomin®); N=155
Wiek [lata]; średnia±SD	53,7 (13,1)
Płeć [mężczyźni]; n (%)	104 (67,1)
Rasa; n (%)	
kaukaska	129 (83,2)
czarna/ afro-amrykańska	4 (2,6)
inna	3 (1,9)
brak danych	19 (12,3)
Przyczyna spastyczności; n (%)	
Udar	132 (85,2)
udar niedokrwienny	87 (56,1)
udar krwotoczny	45 (29,0)
Inne przyczyny niż udar, w tym:	23 (14,8)
pourazowe uszkodzenie mózgu	11 (7,1)
guz mózgu	4 (2,6)
porażenie mózgowie	2 (1,3)
inne naczyniowe schorzenia mózgu	6 (3,9)
Czas od rozpoznania zdarzenia prowadzącego do spastyczności [miesiące]; mediana (zakres)	
prawej strony ciała, N=68	46,5 (3,7-372,8)
lewej strony ciała, N=81	61,4 (2,8-428,9)

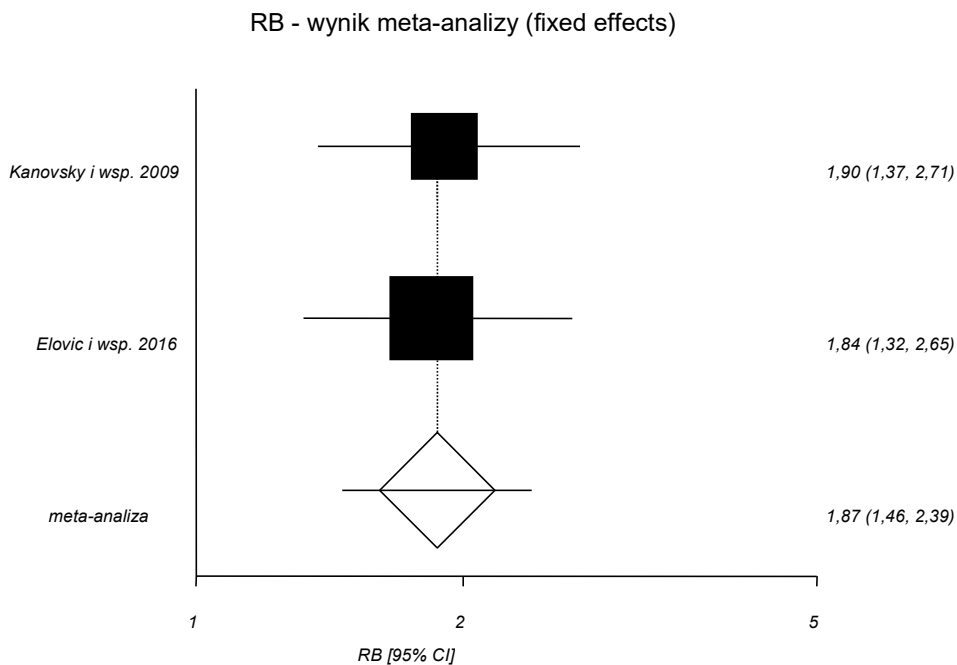
14.4. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) nie odnaleziono badań nieopublikowanych, dotyczące zastosowania Xeominu® w leczeniu pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu co najmniej umiarkowanym.

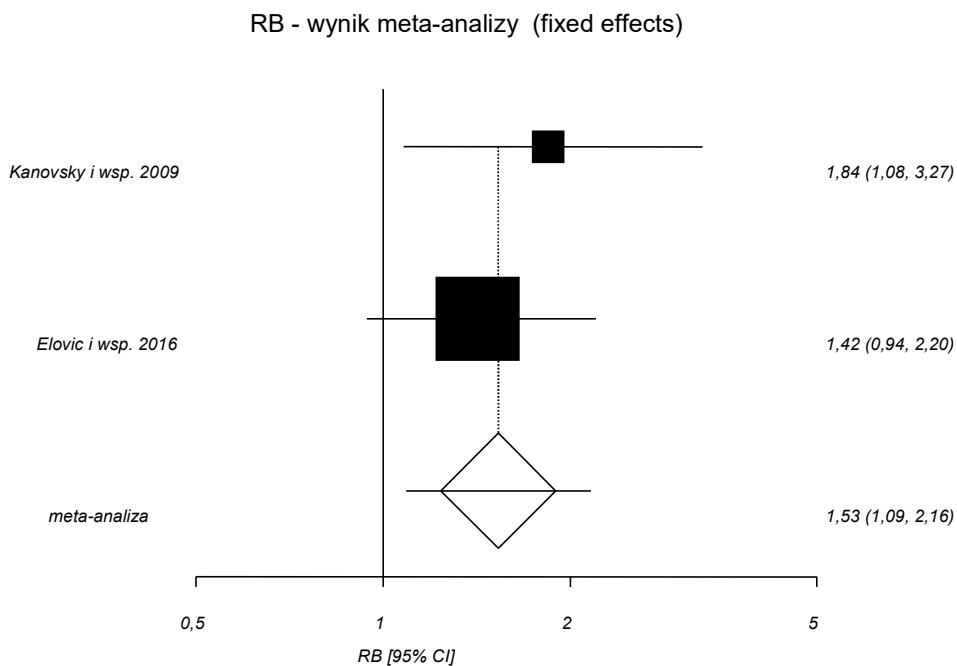
14.5. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZ I PORÓWNAŃ POŚREDNICH



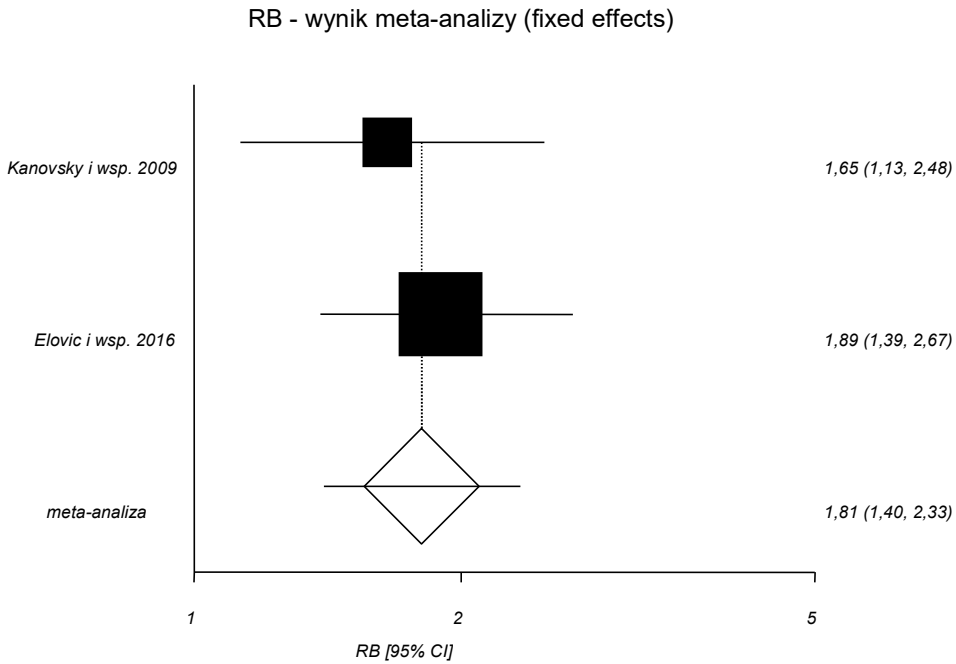
Rysunek 1. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy nadgarstka [1], [6].



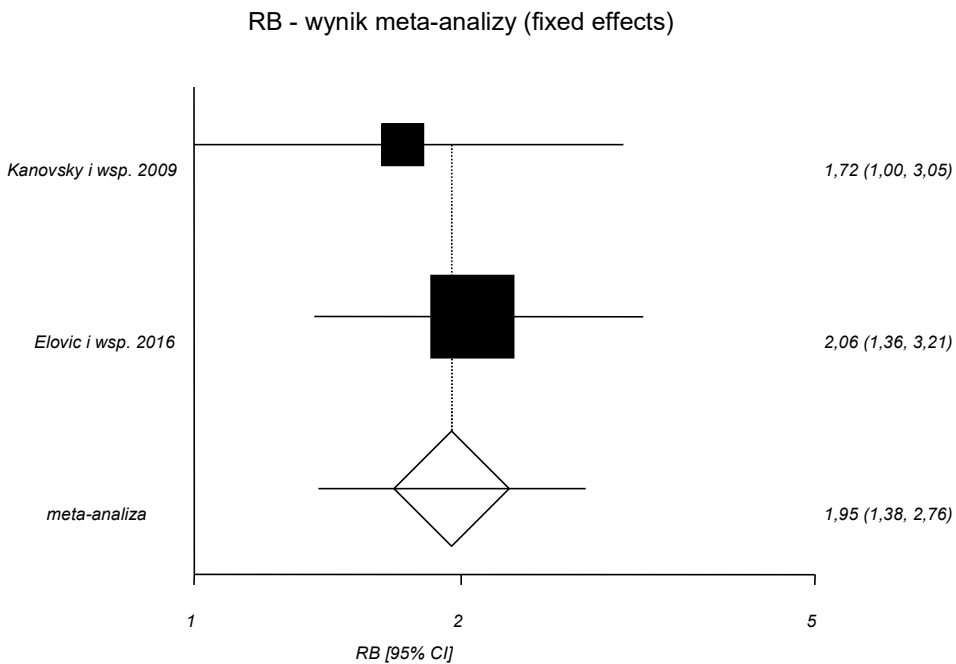
Rysunek 2. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botuliny typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy palców [1], [6].



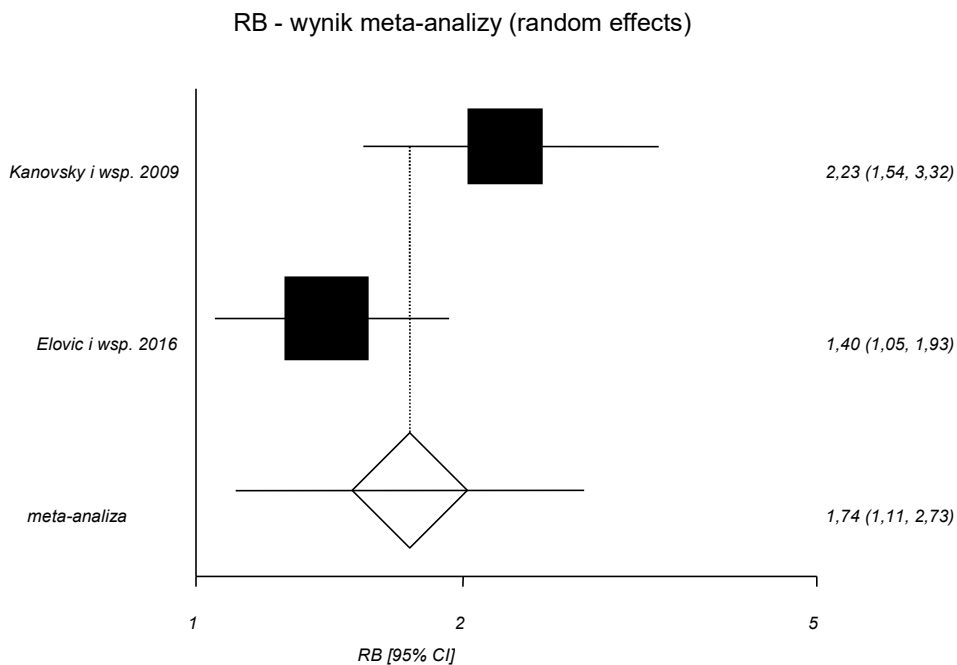
Rysunek 3. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botuliny typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy kciuka [1], [6].



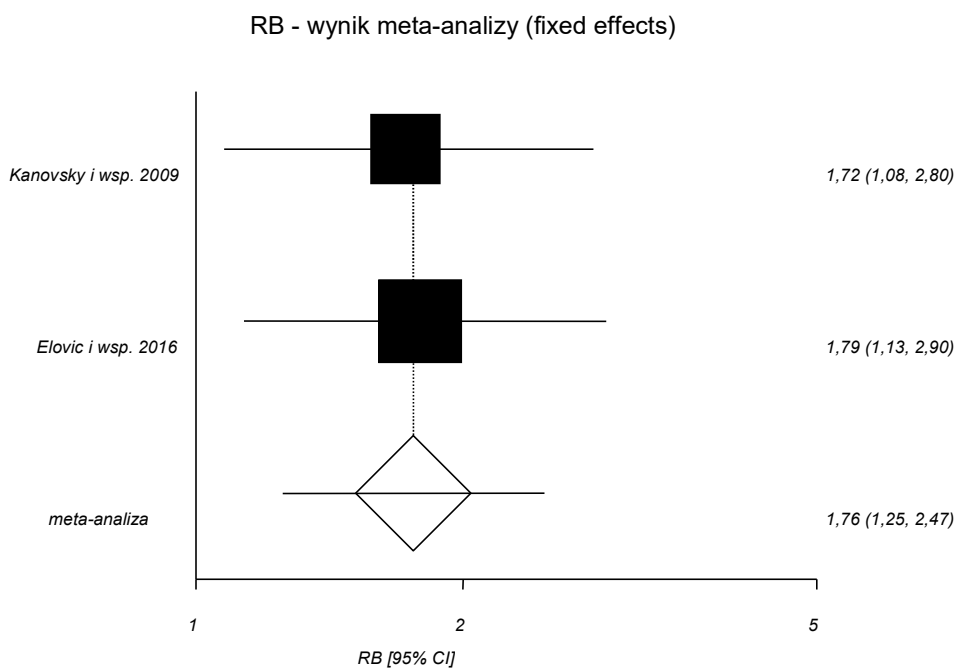
Rysunek 4. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [6].



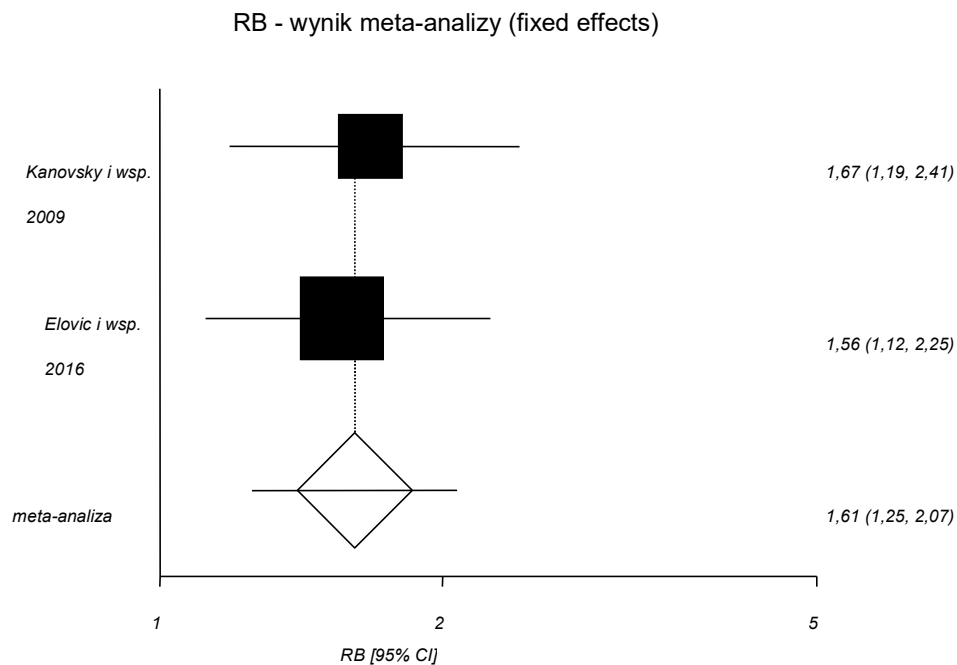
Rysunek 5. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni nawracaczy przedramienia [1], [6].



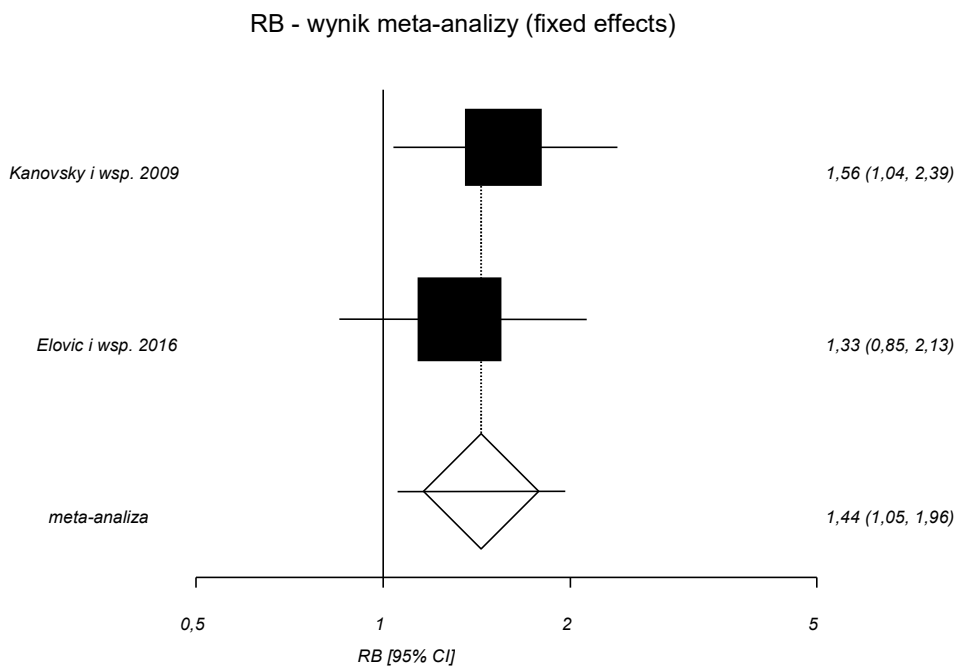
Rysunek 6. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowy typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy nadgarstka [1], [10].



Rysunek 7. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowy typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy nadgarstka [1], [10].

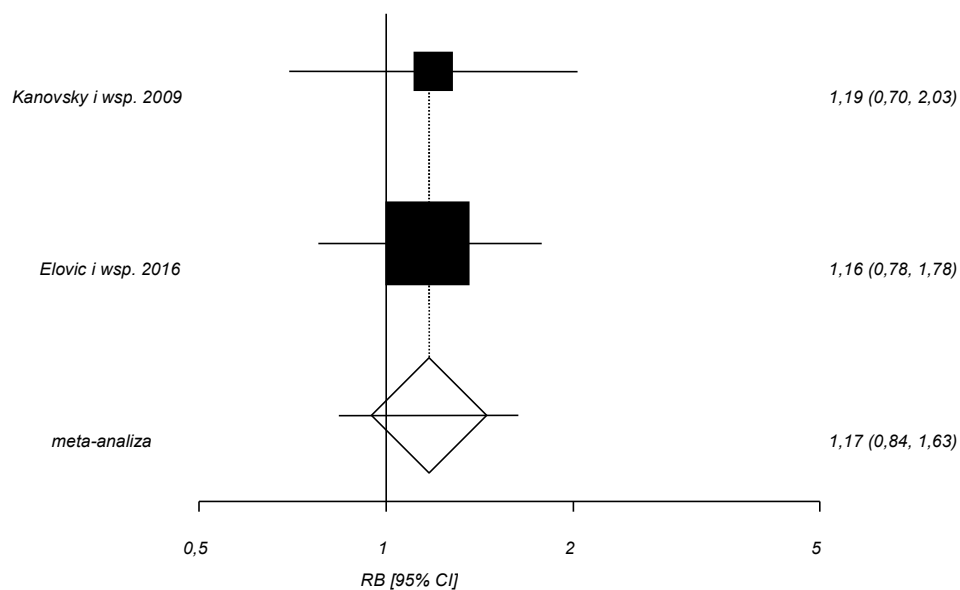


Rysunek 8. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy palców [1], [10].



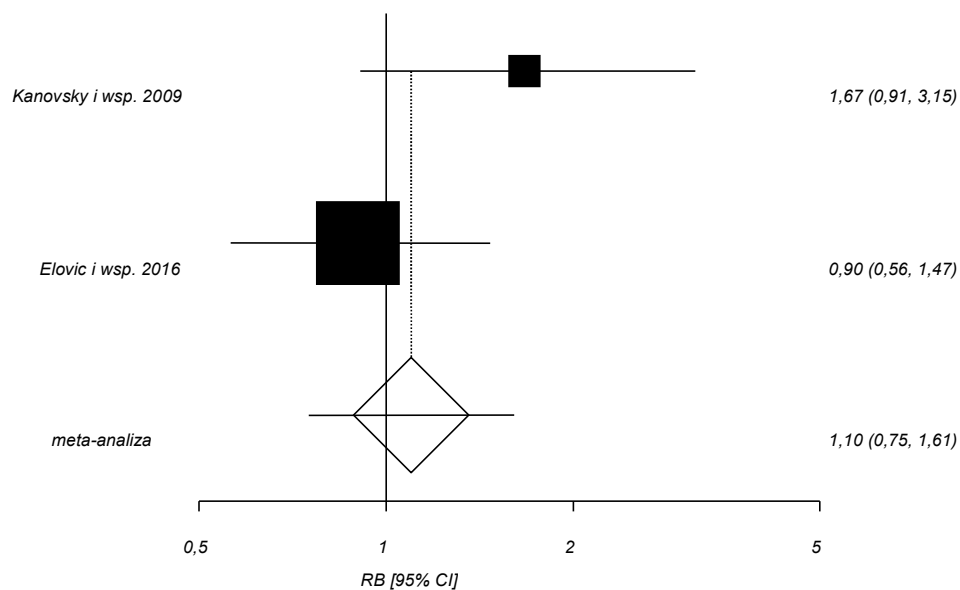
Rysunek 9. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy palców [1], [10].

RB - wynik meta-analizy (fixed effects)

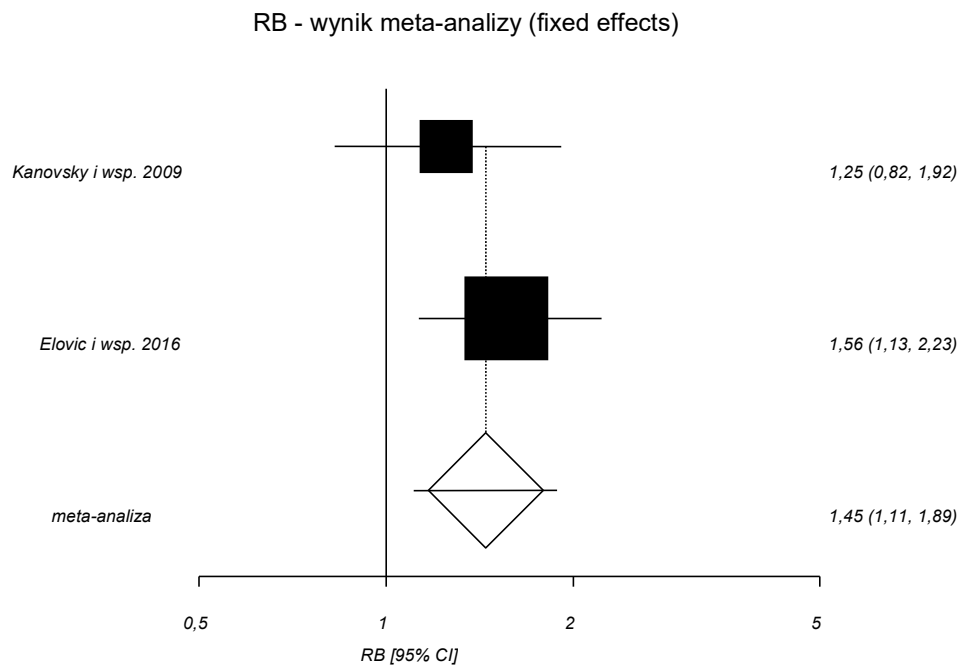


Rysunek 10. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botuliny typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy kciuka [1], [10].

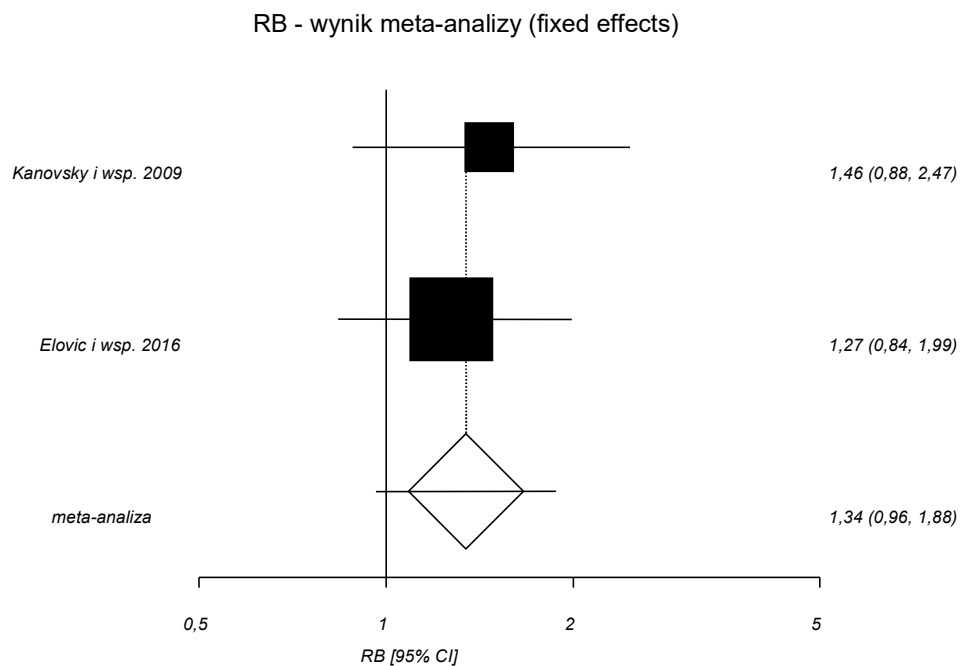
RB - wynik meta-analizy (fixed effects)



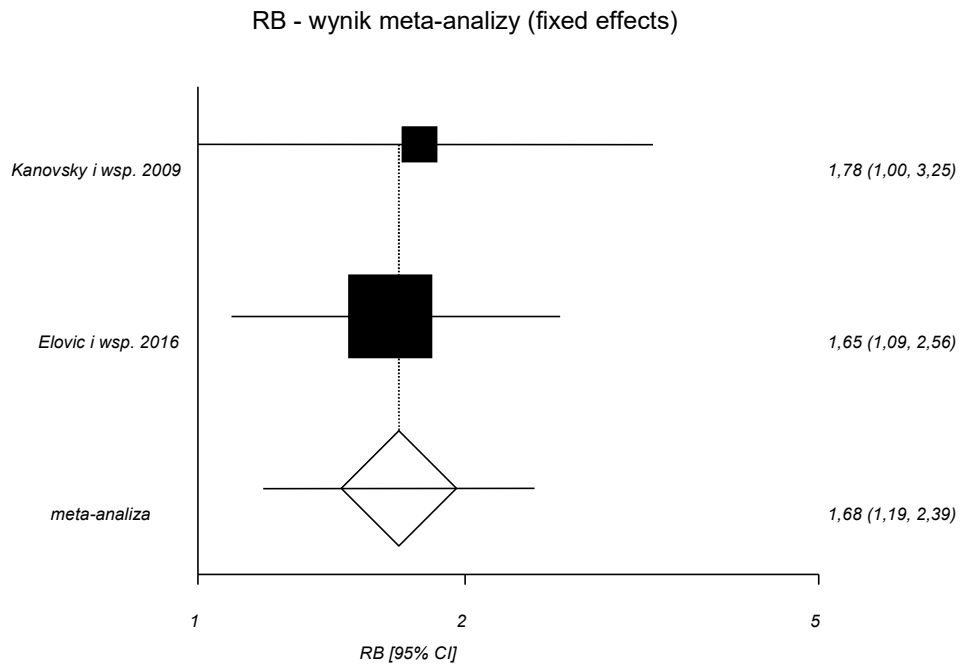
Rysunek 11. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botuliny typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy kciuka [1], [10].



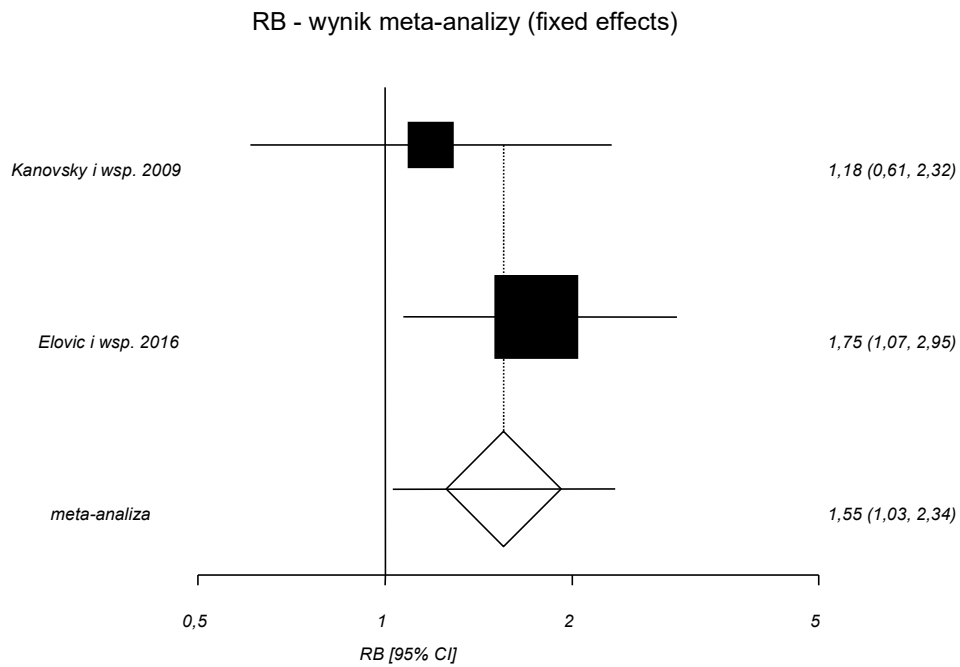
Rysunek 12. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [10].



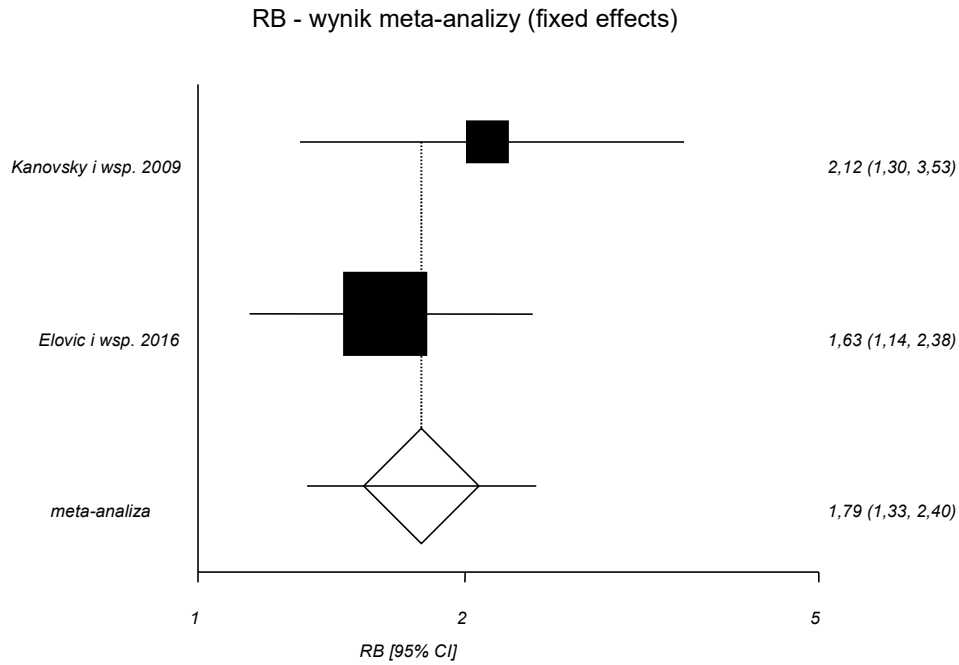
Rysunek 13. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni zginaczy łokcia [1], [10].



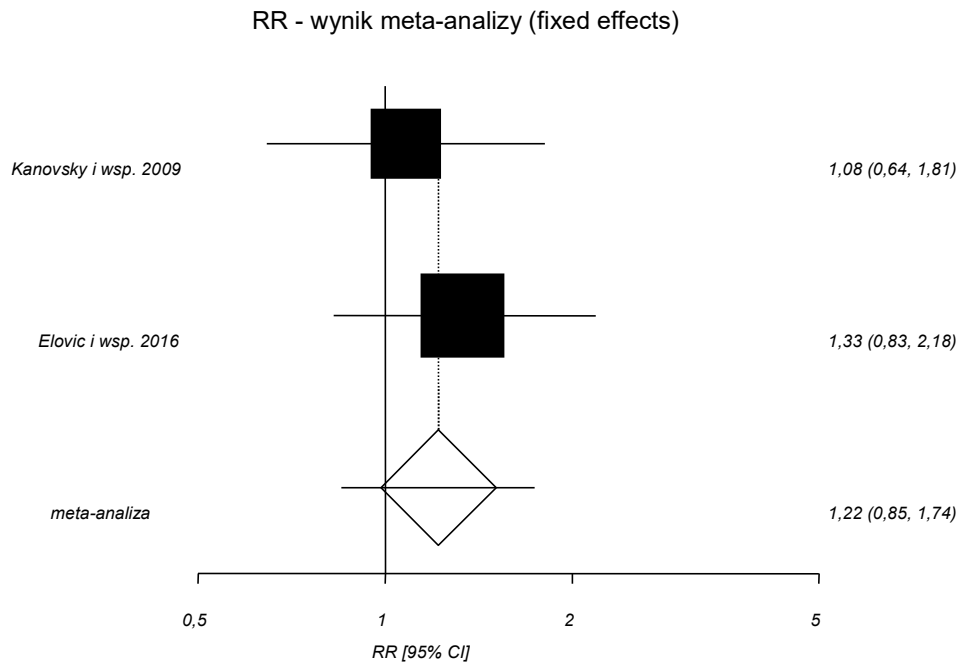
Rysunek 14. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu od iniekcji toksyny botuliny typu A względem placebo w grupie mięśni nawracaczy przedramienia [1], [10].



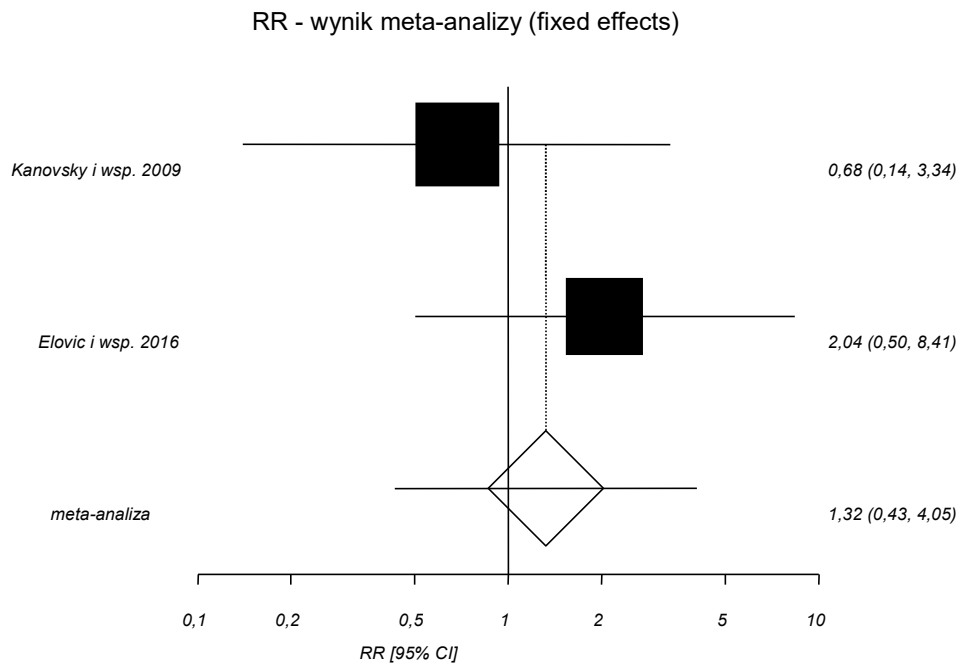
Rysunek 15. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 12. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo w grupie mięśni nawracaczy przedramienia [1], [10].



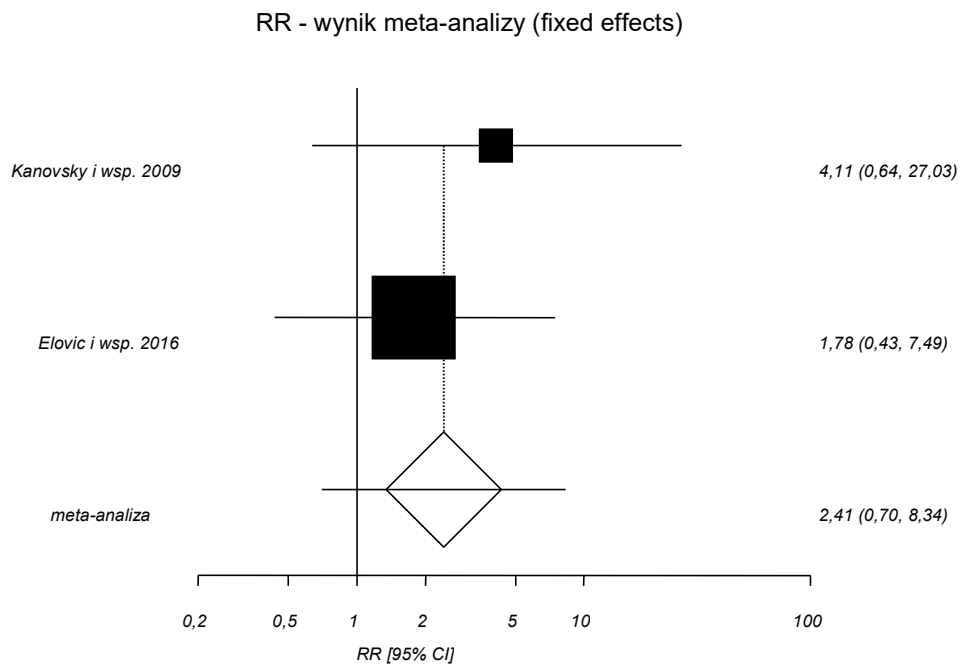
Rysunek 16. Meta-analiza dotycząca prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy o ≥ 1 punkt w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu od iniekcji toksyny botulinowej typu A względem placebo [4], [6].



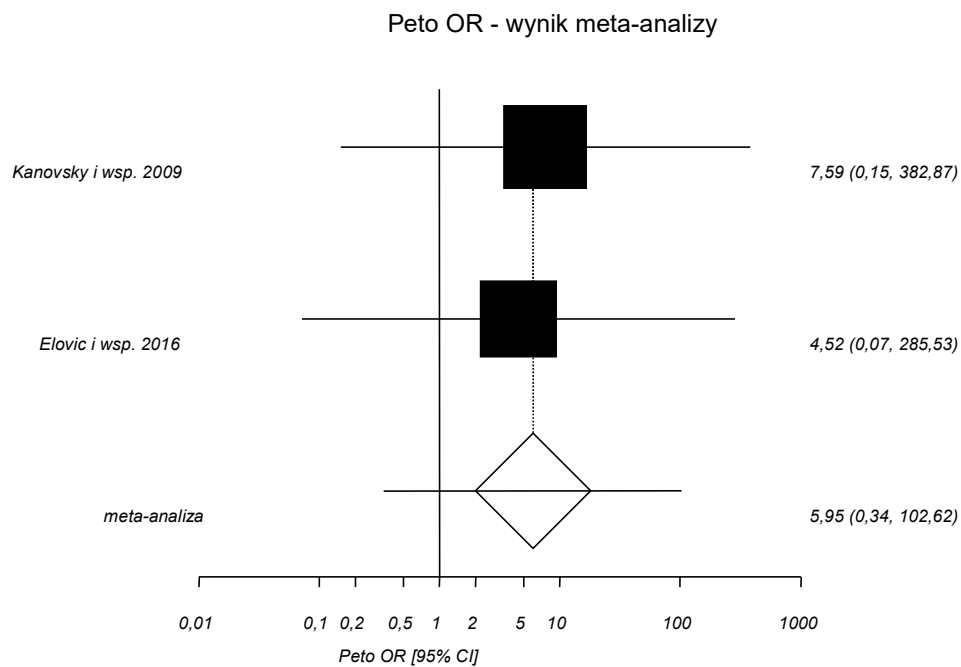
Rysunek 17. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [6].



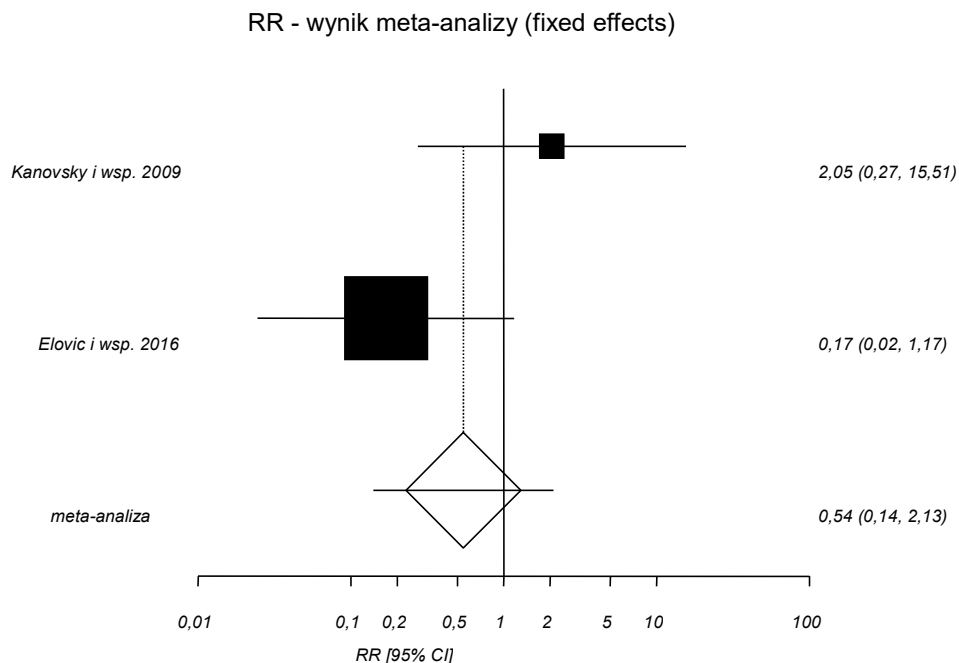
Rysunek 18. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem po podaniu toksyny botulinowy typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [6].



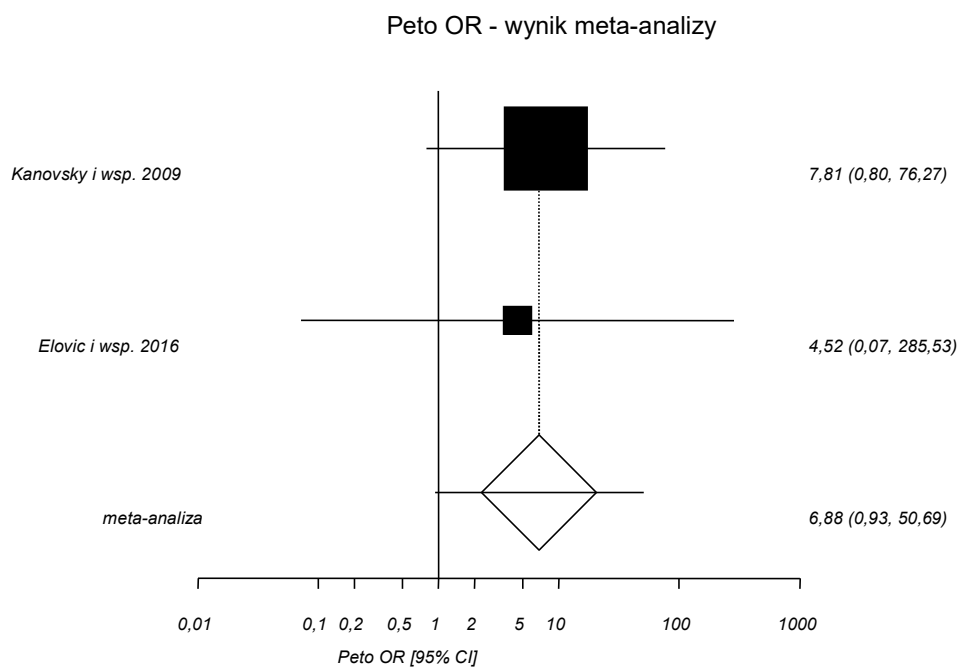
Rysunek 19. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [4], [6].



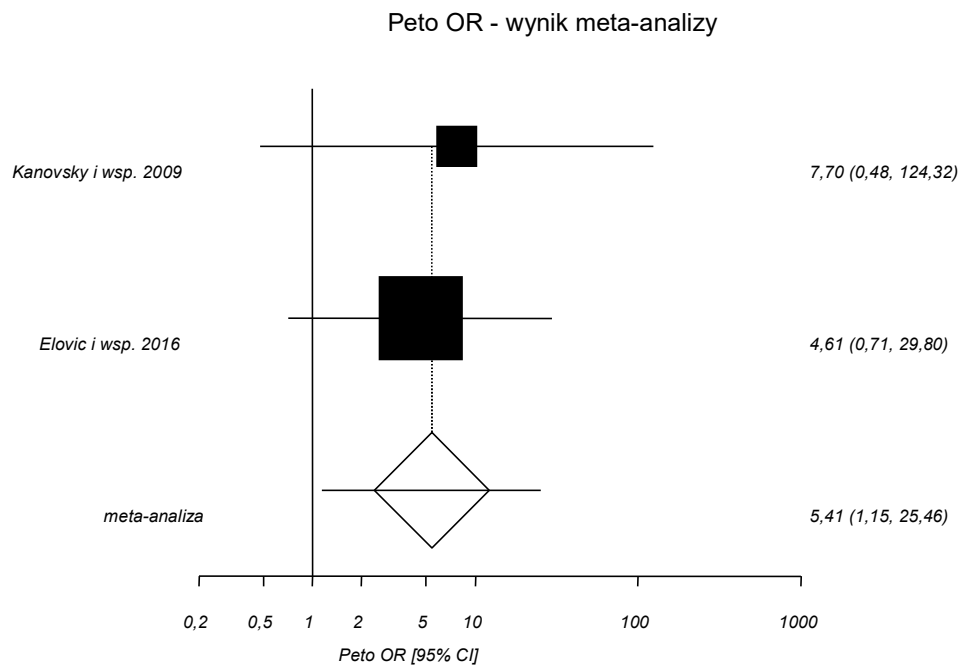
Rysunek 20. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych o ciężkim nasileniu po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [4], [6].



Rysunek 21. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia bólu głowy o nieciężkim nasileniu po podaniu toksyny botuliny typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].

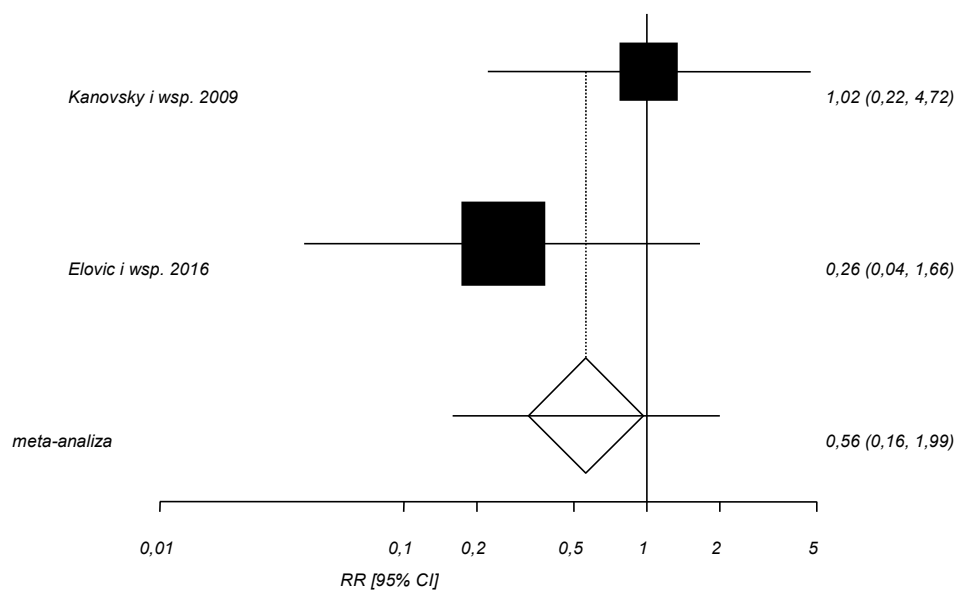


Rysunek 22. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia hiperglikemii o nieciężkim nasileniu po podaniu toksyny botuliny typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].



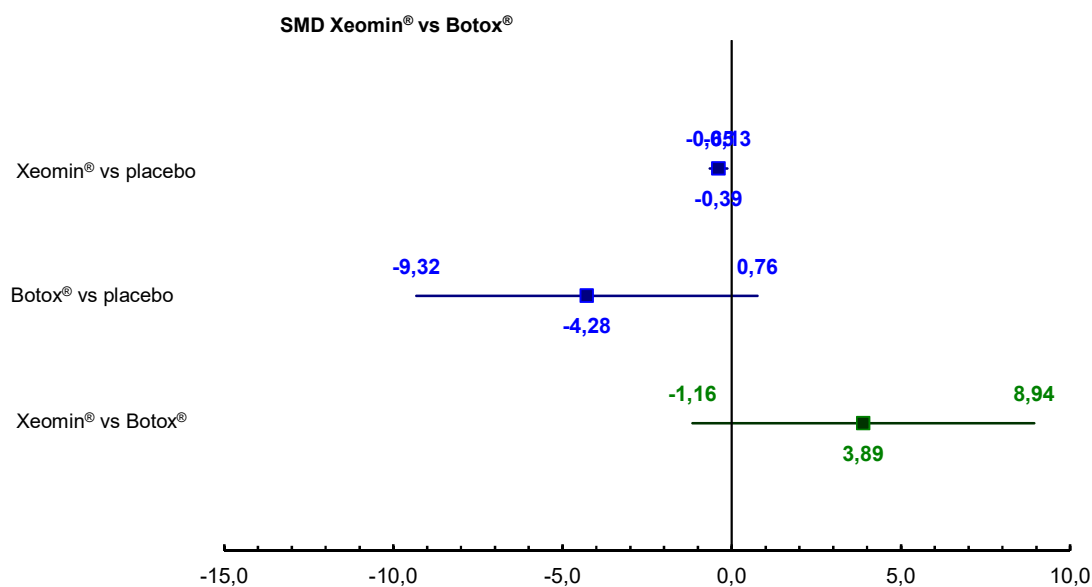
Rysunek 23. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia nieciężkich napadów padaczkowych po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].

RR - wynik meta-analizy (fixed effects)

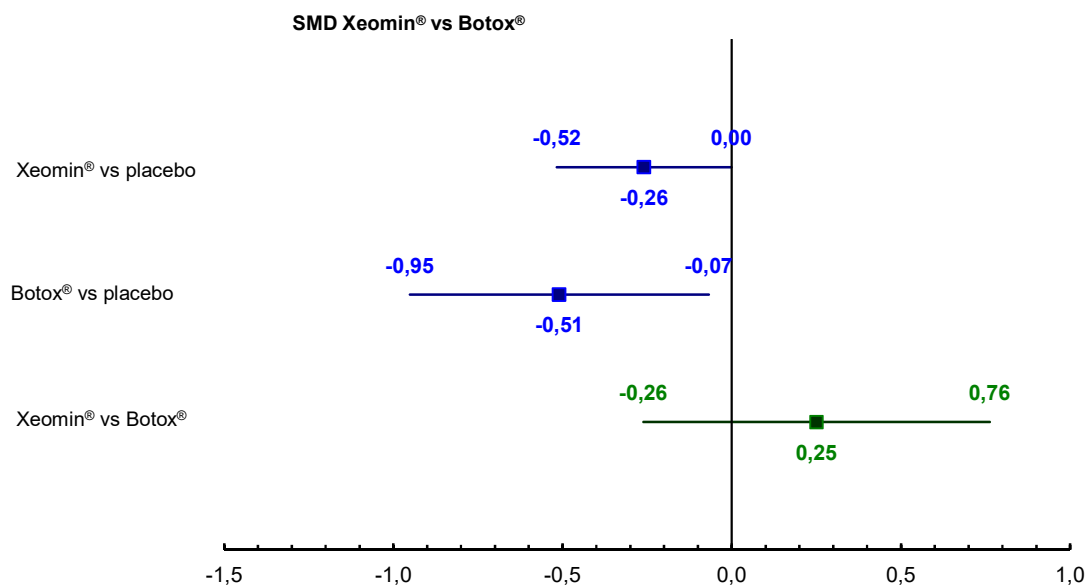


Rysunek 24. Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu ogółem po podaniu toksyny botulinowej typu A względem placebo, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni [1], [10].

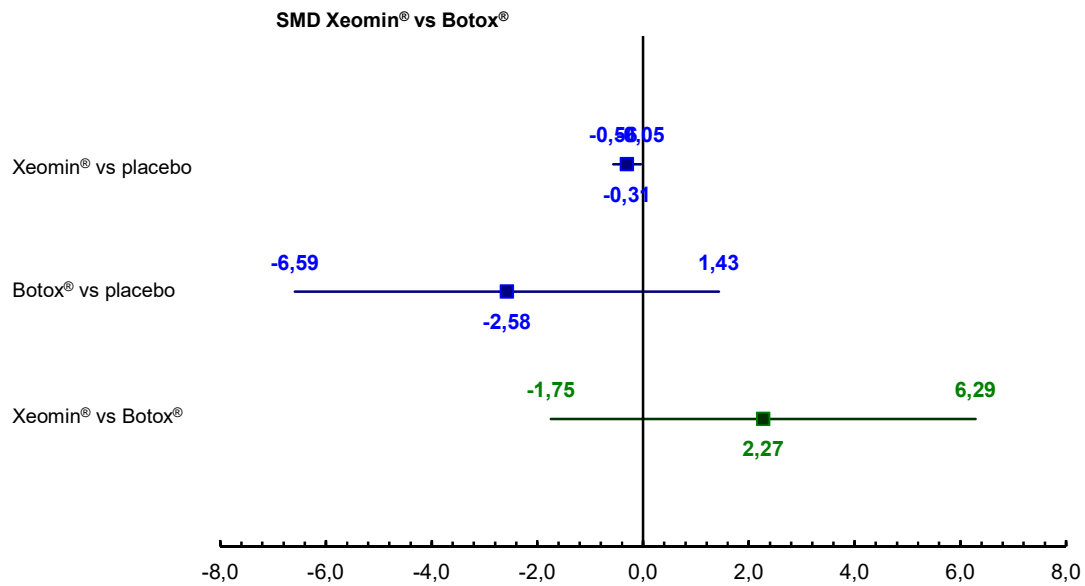
WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH



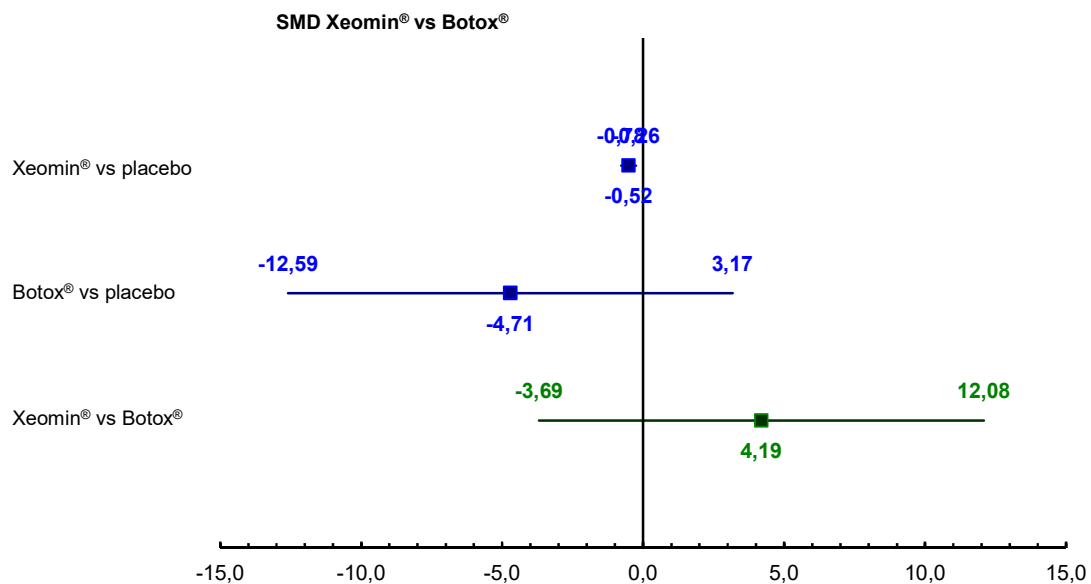
Rysunek 25. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4-6. tygodniu.



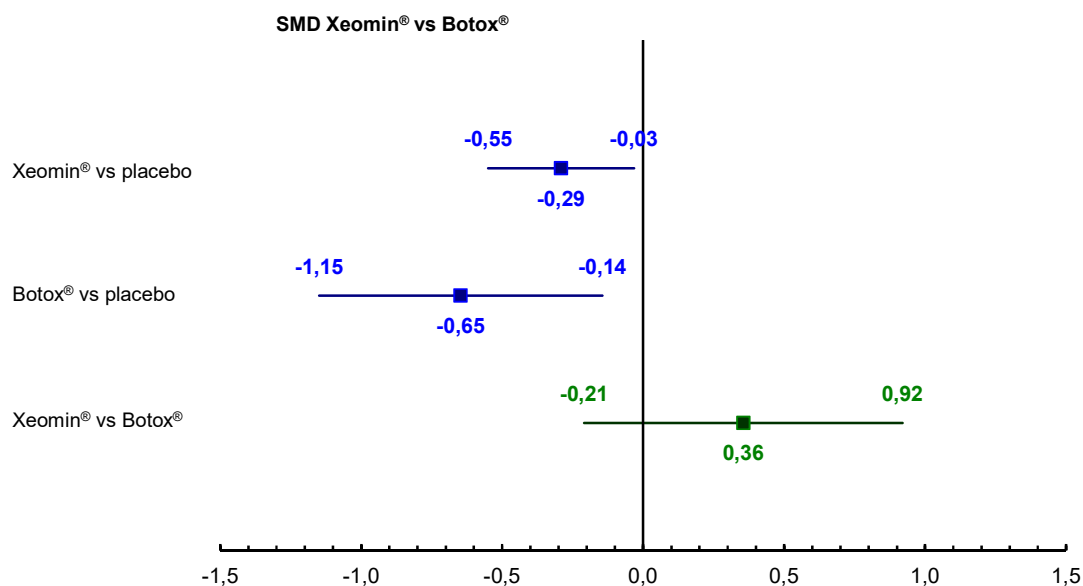
Rysunek 26. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 8-10. tygodniu.



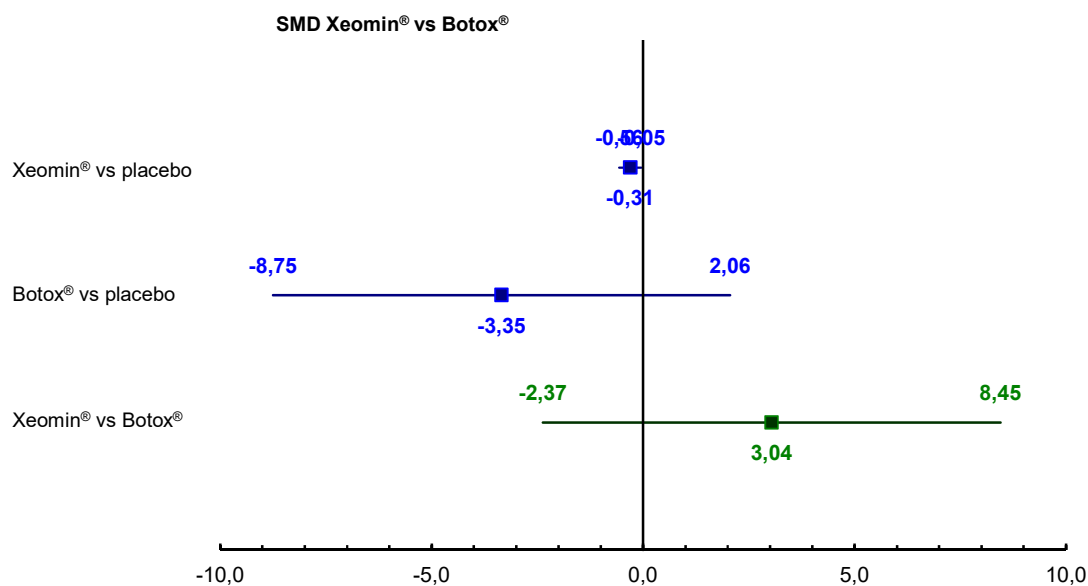
Rysunek 27. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 12-16. tygodniu.



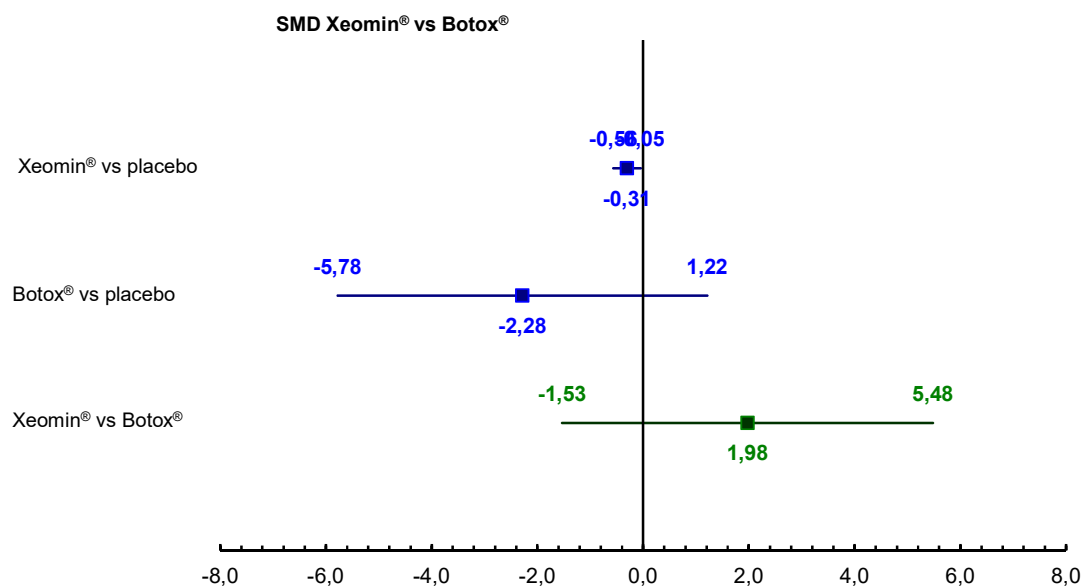
Rysunek 28. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4-6. tygodniu.



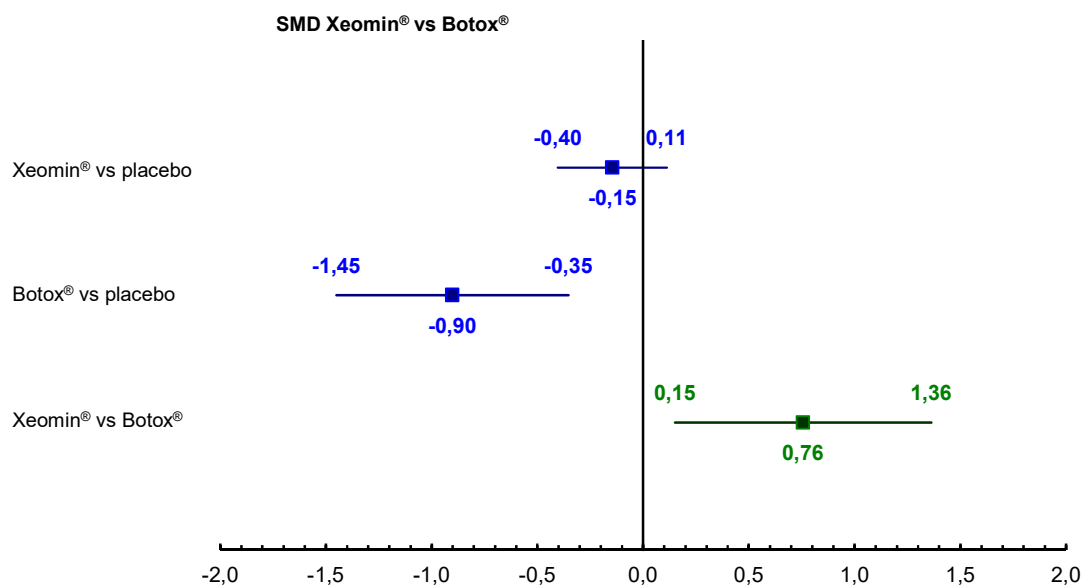
Rysunek 29. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 8-10. tygodniu.



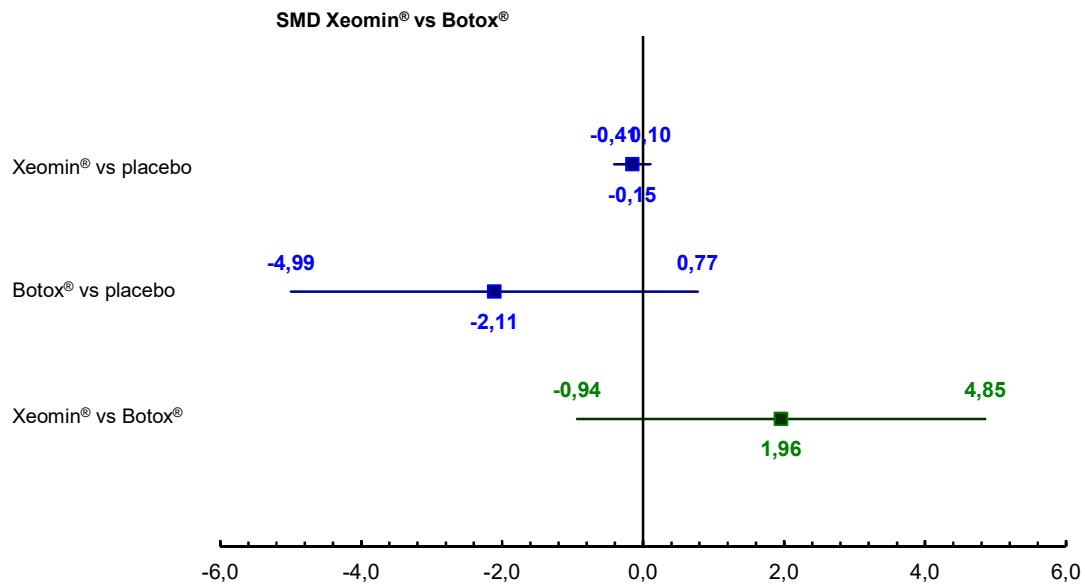
Rysunek 30. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 12-16. tygodniu.



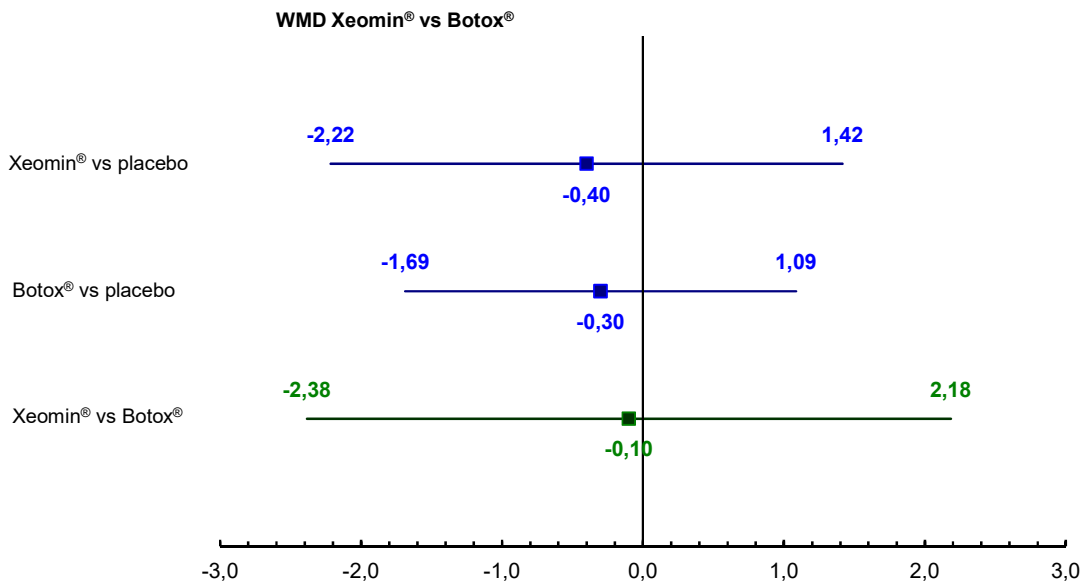
Rysunek 31. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy kciuka w 4-6. tygodniu.



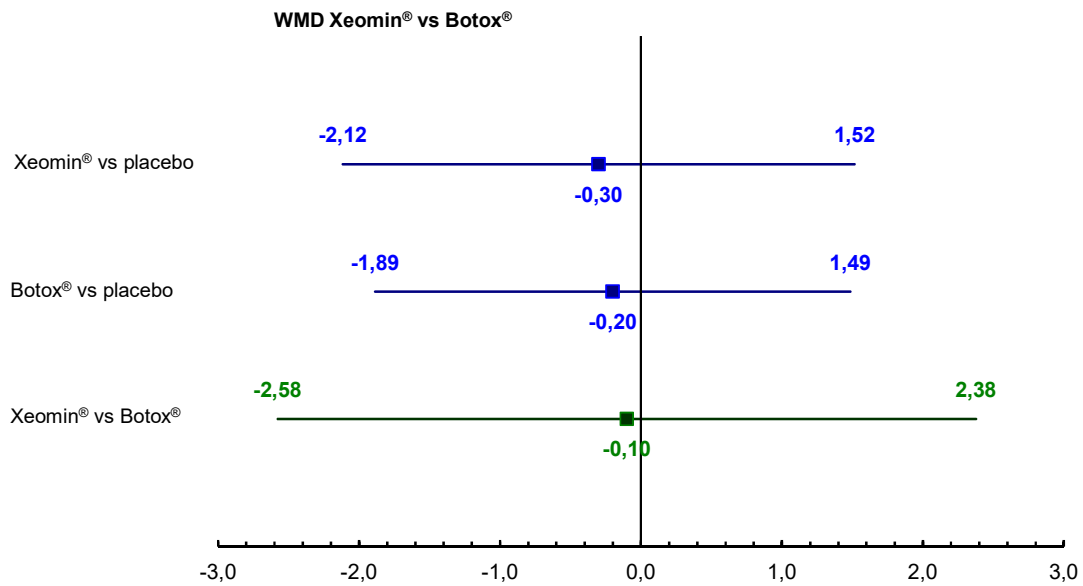
Rysunek 32. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy kciuka w 8-10. tygodniu.



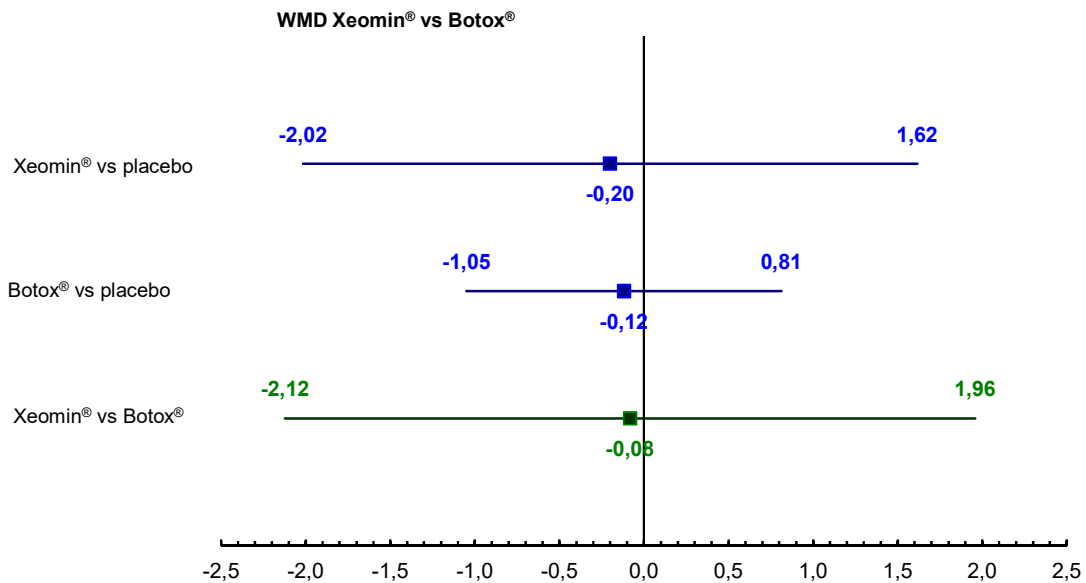
Rysunek 33. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy kciuka w 12-16. tygodniu.



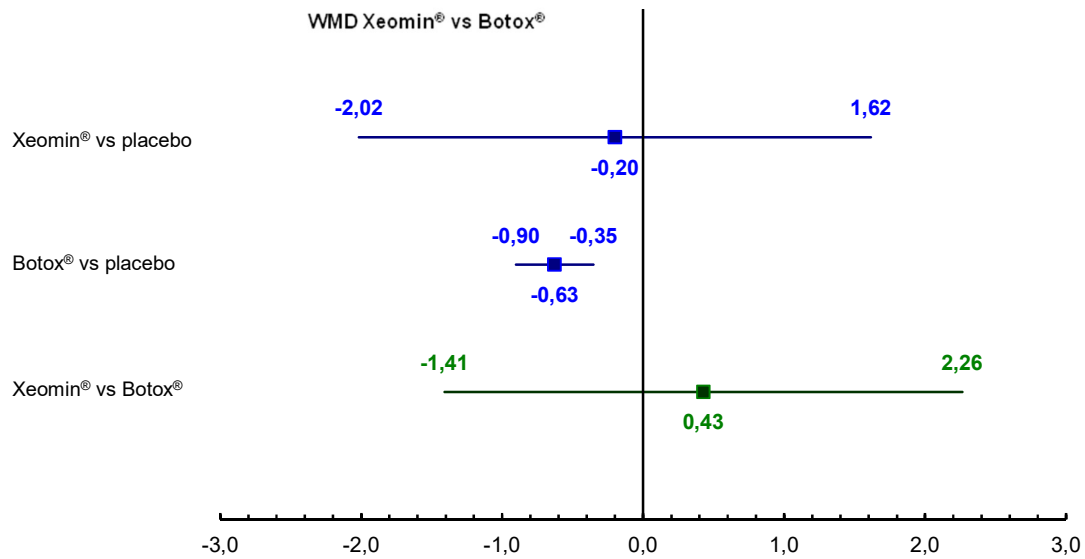
Rysunek 34. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS w grupie mięśni łokcia w 4. tygodniu.



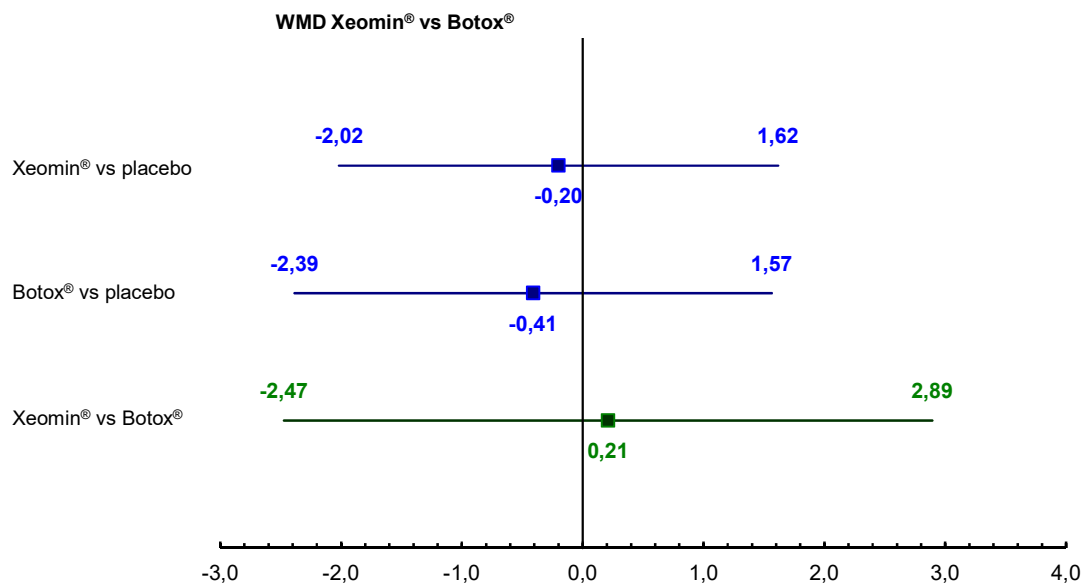
Rysunek 35. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS w grupie mięśni łokcia w 8-10. tygodniu.



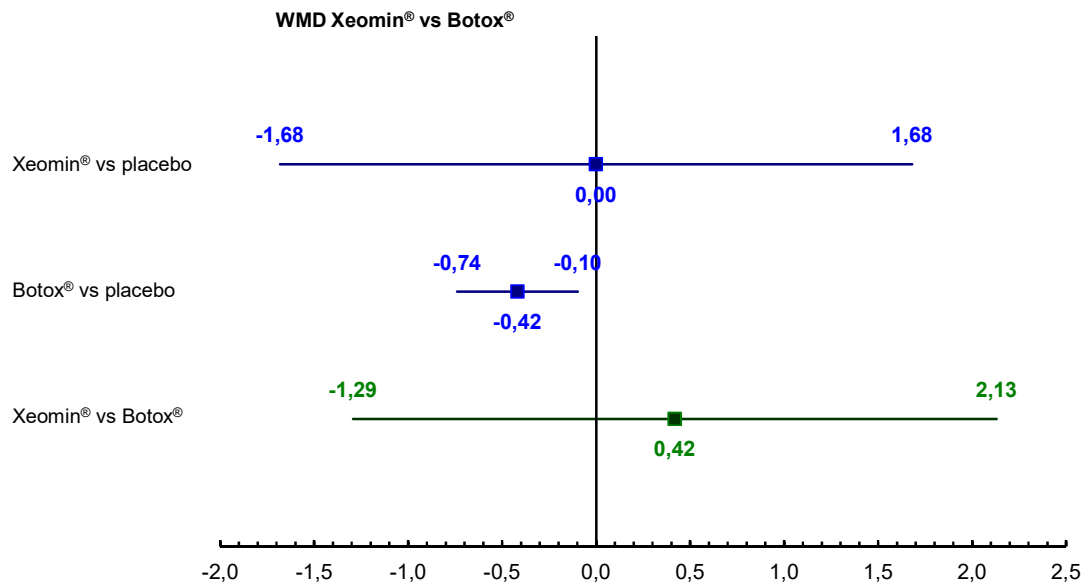
Rysunek 36. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS w grupie mięśni łokcia w 12-16. tygodniu.



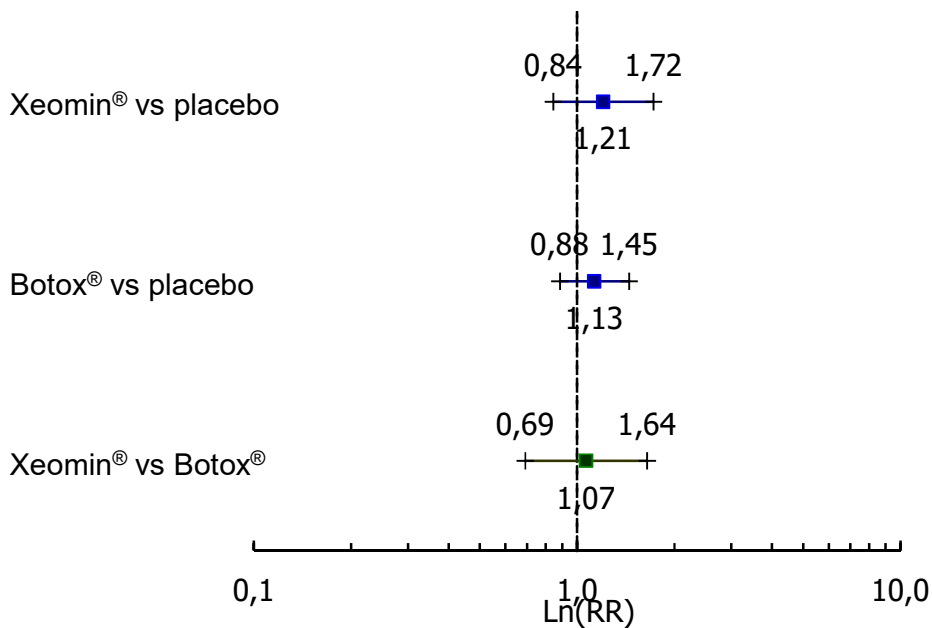
Rysunek 37. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 4-6. tygodniu.



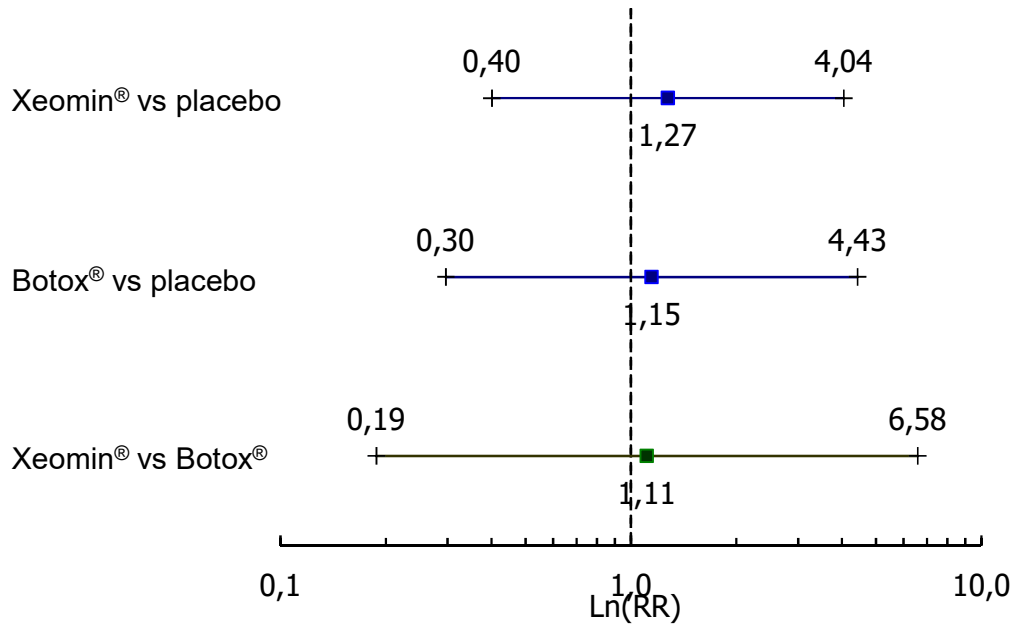
Rysunek 38. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 8. tygodniu.



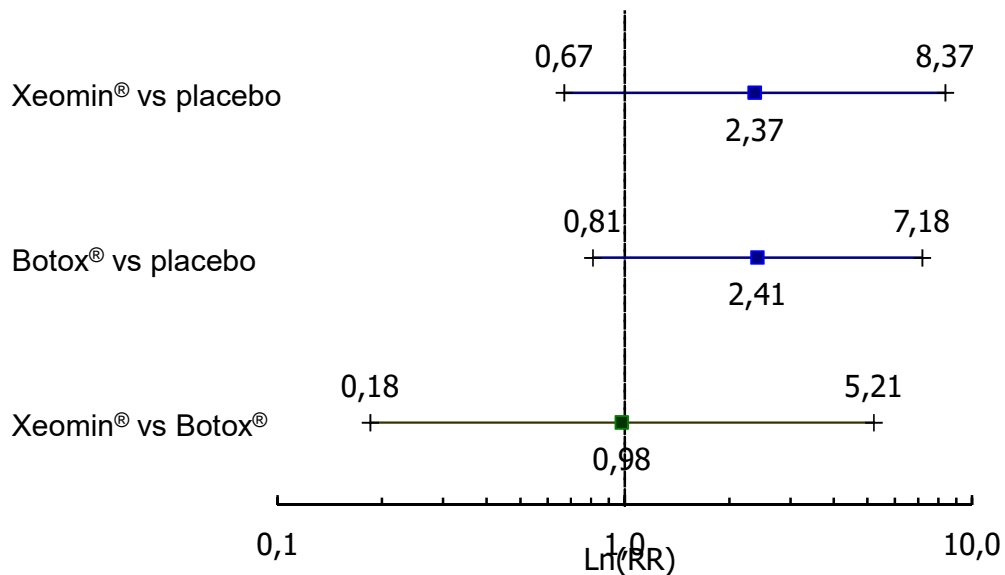
Rysunek 39. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w 12. tygodniu.



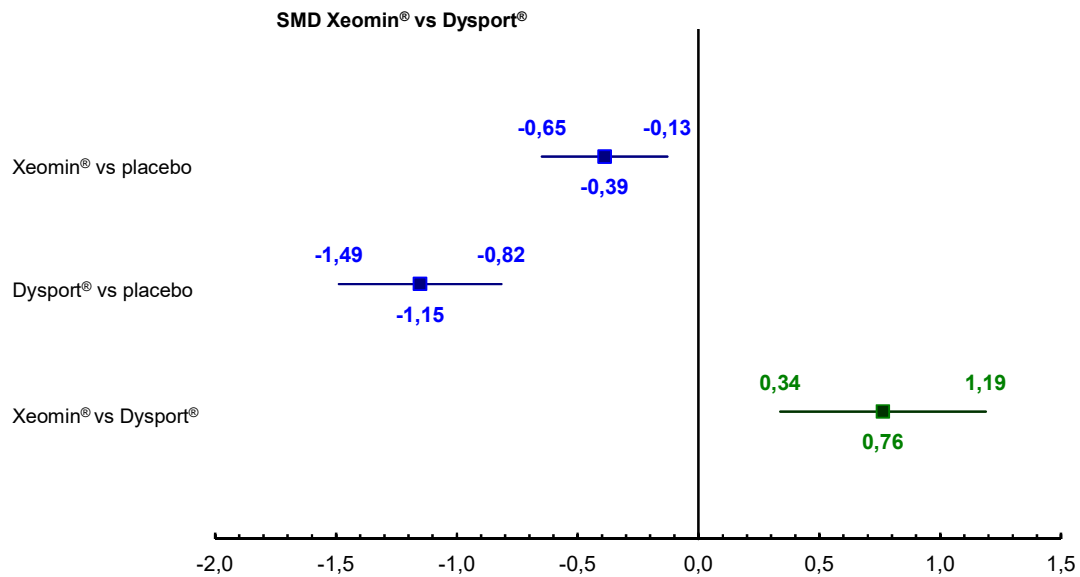
Rysunek 40. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



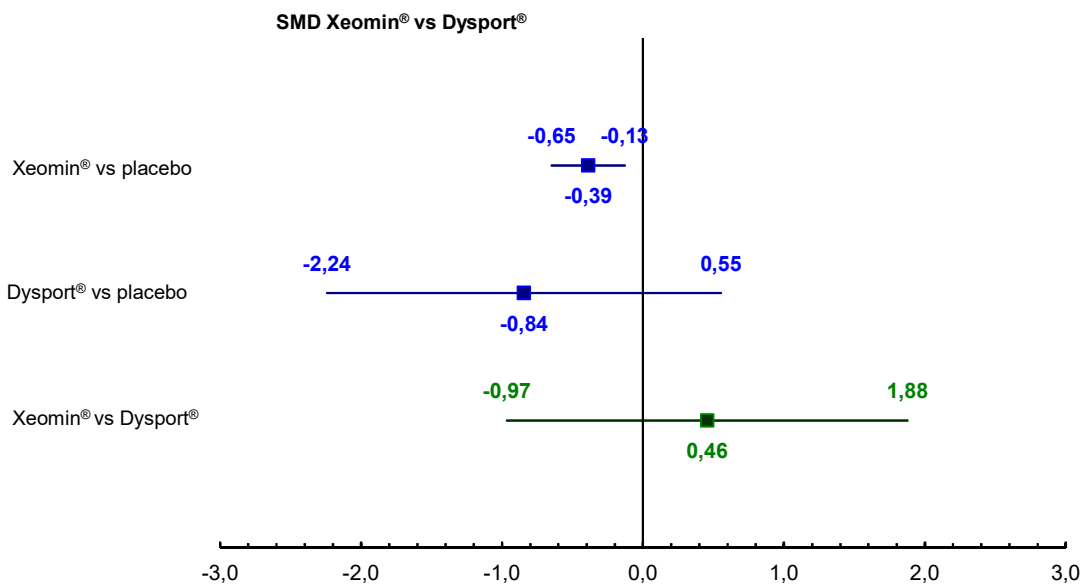
Rysunek 41. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



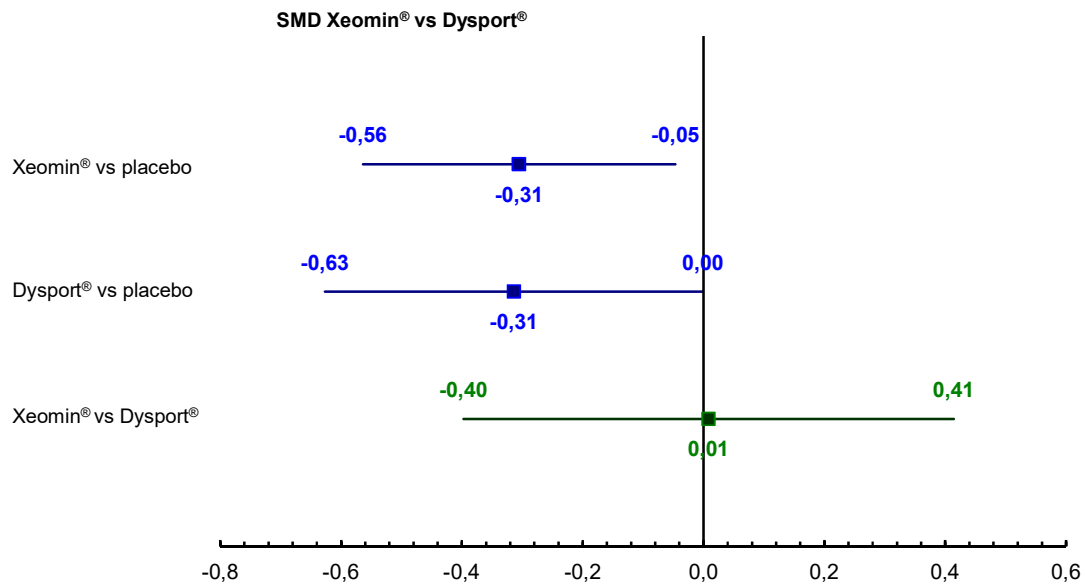
Rysunek 42. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Botox®, dotyczące oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



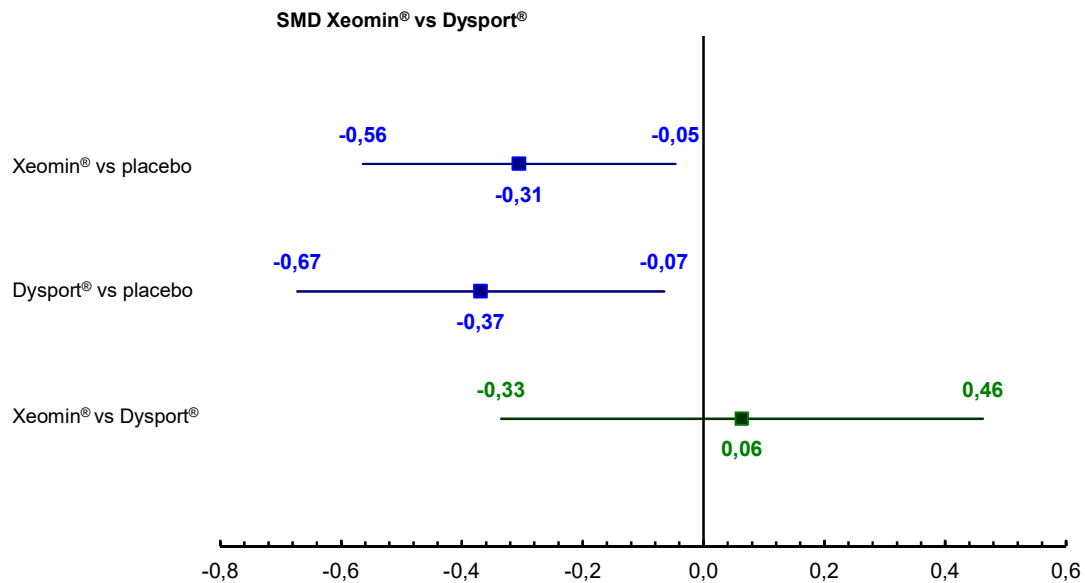
Rysunek 43. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4 tygodniu.



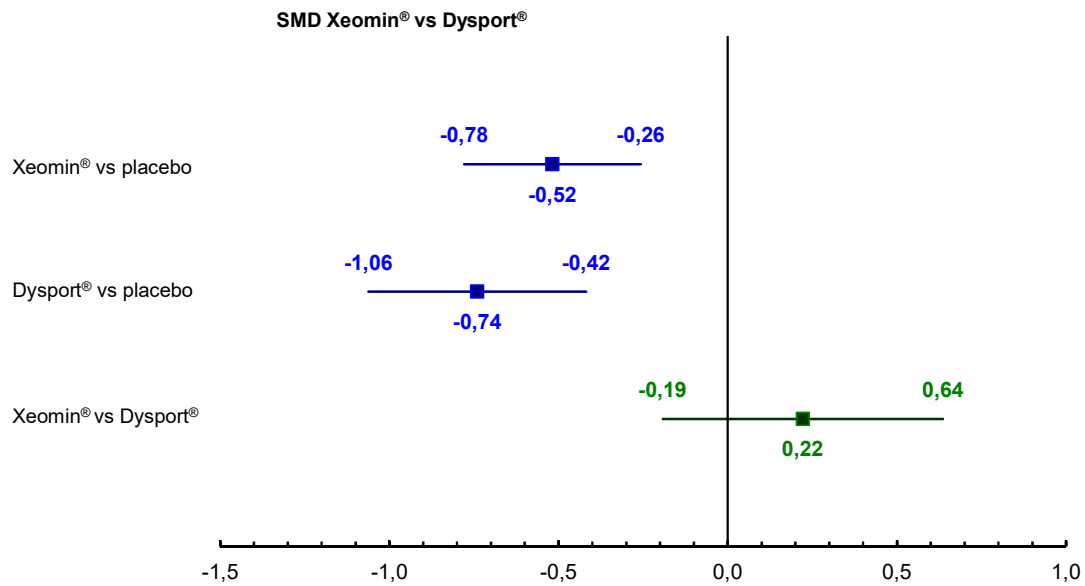
Rysunek 44. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 4-6. tygodniu.



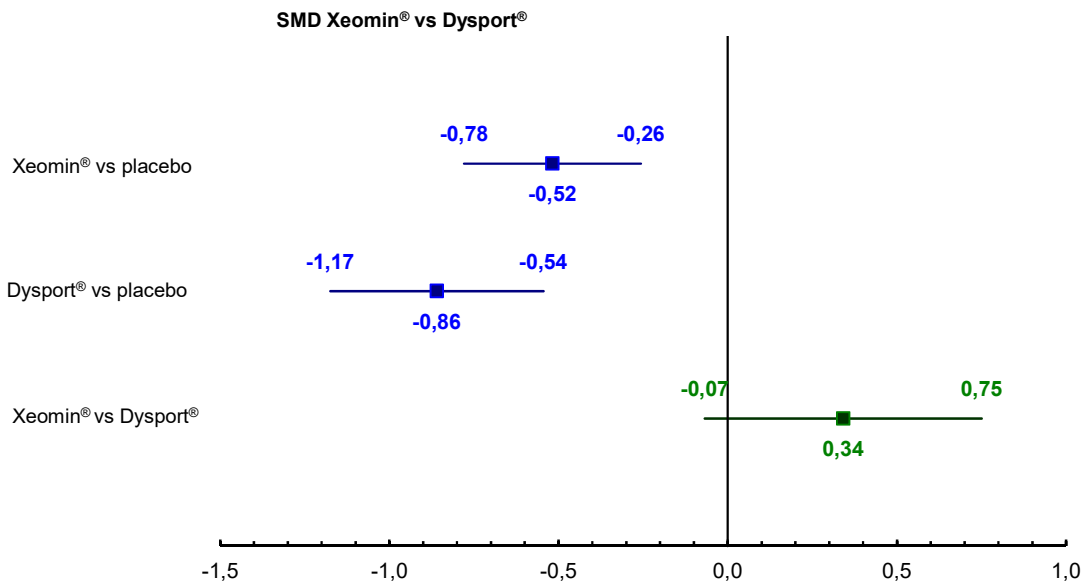
Rysunek 45. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 12. tygodniu.



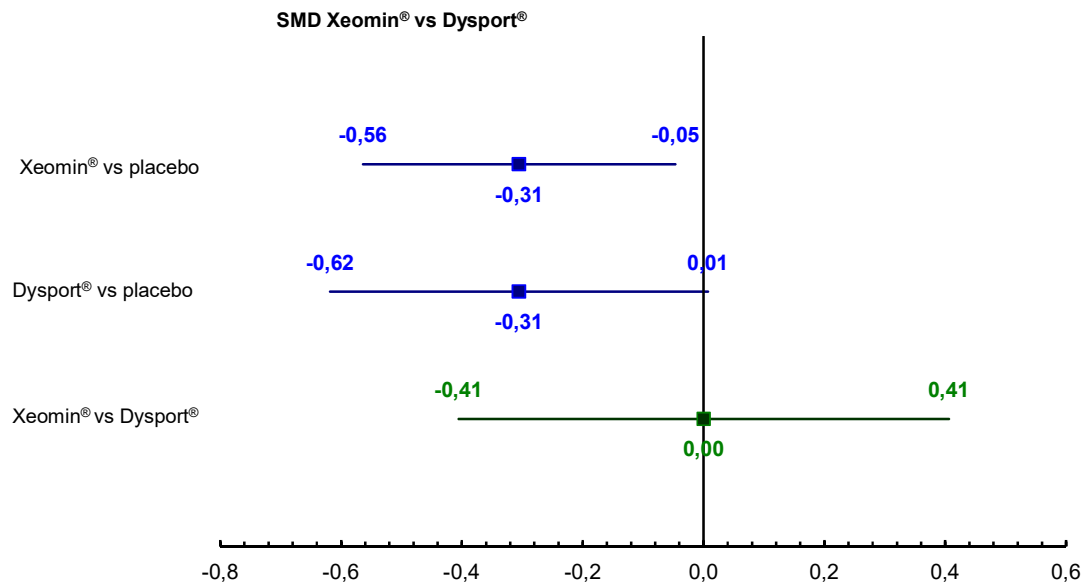
Rysunek 46. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w 12. tygodniu.



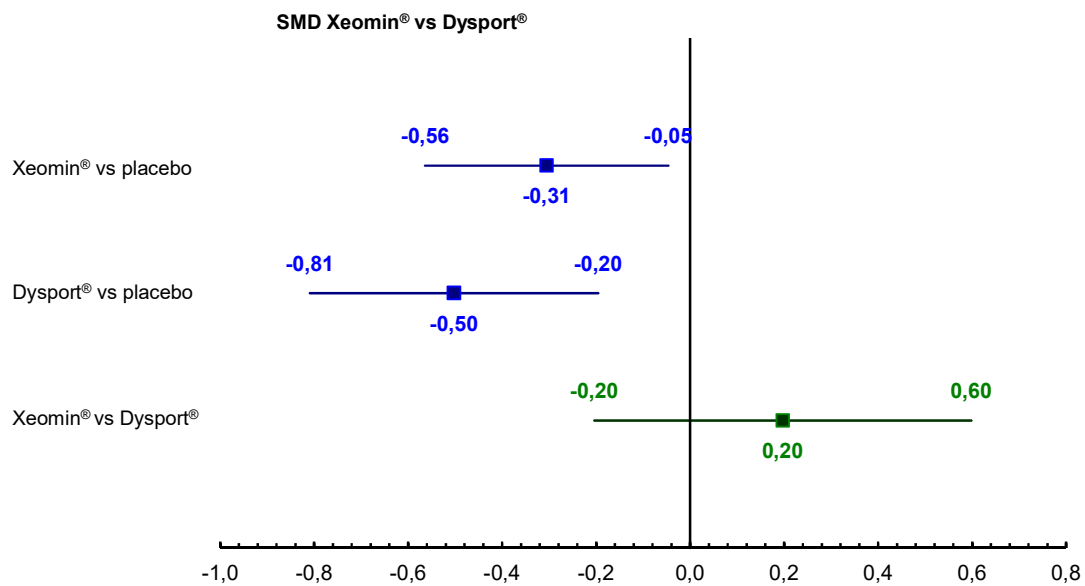
Rysunek 47. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4. tygodniu.



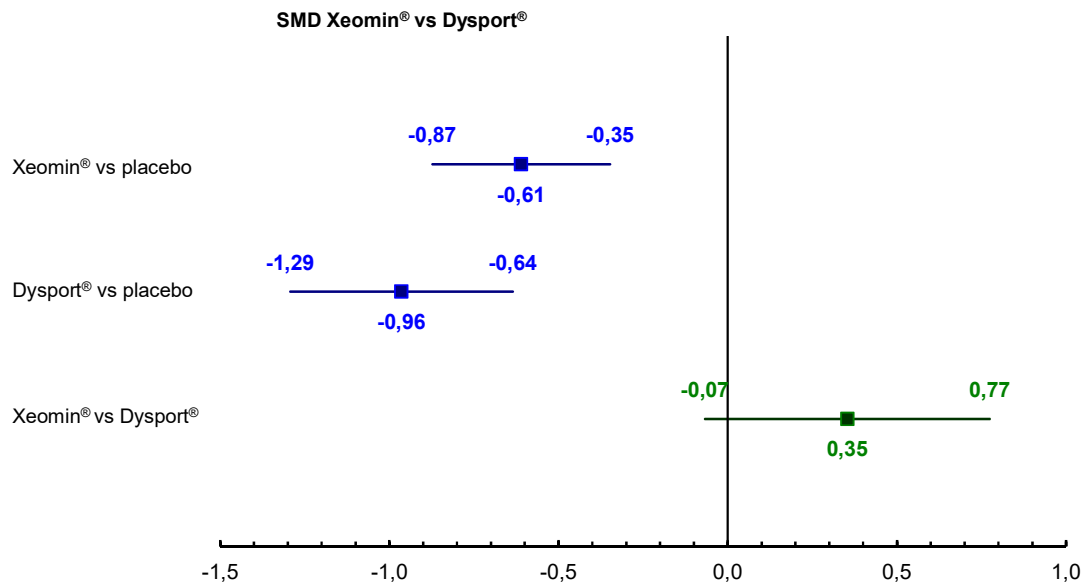
Rysunek 48. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 4-6. tygodniu.



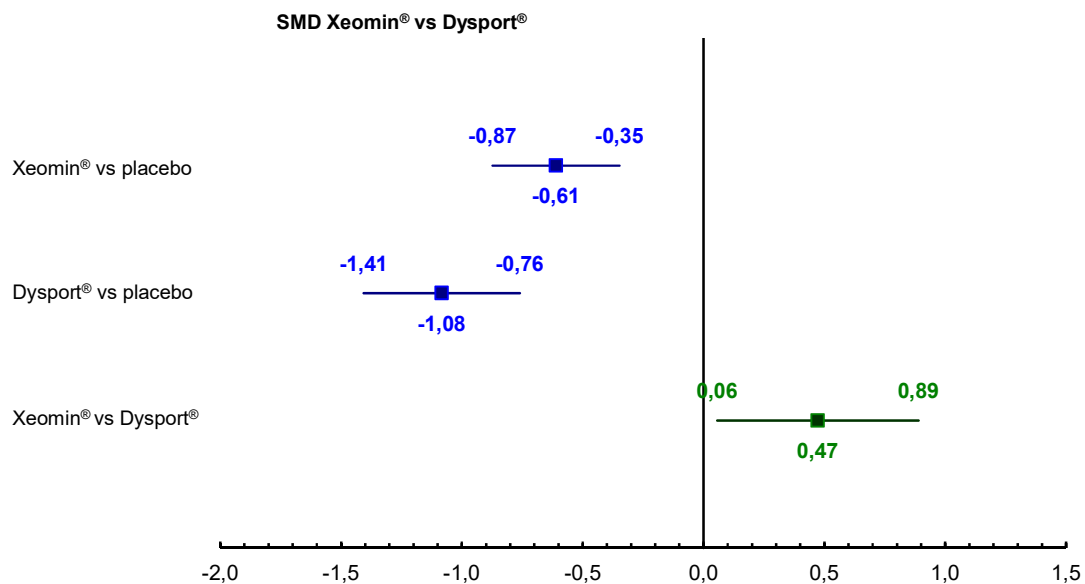
Rysunek 49. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 12. tygodniu.



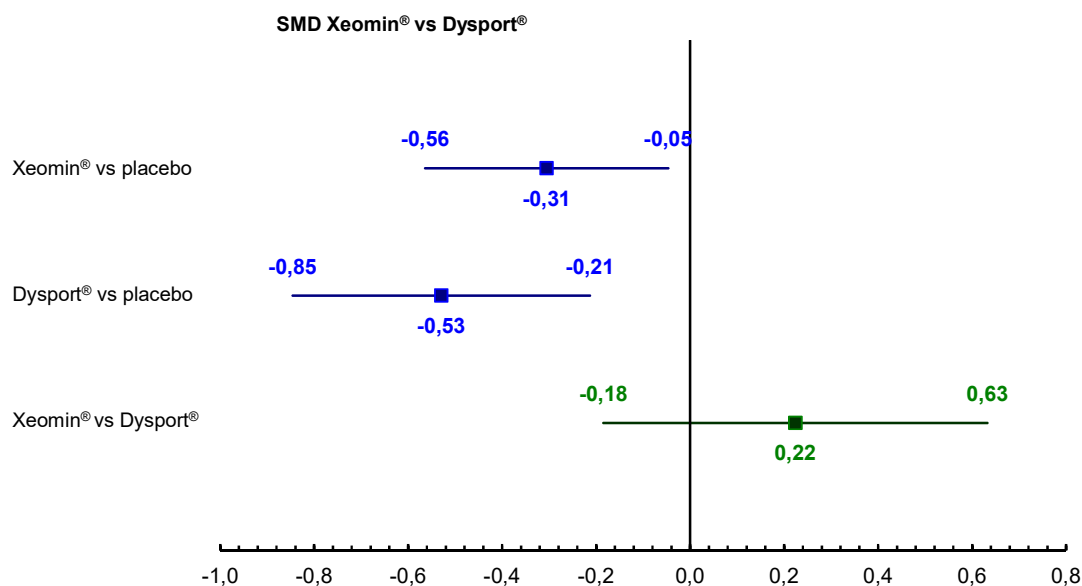
Rysunek 50. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy palców w 12. tygodniu.



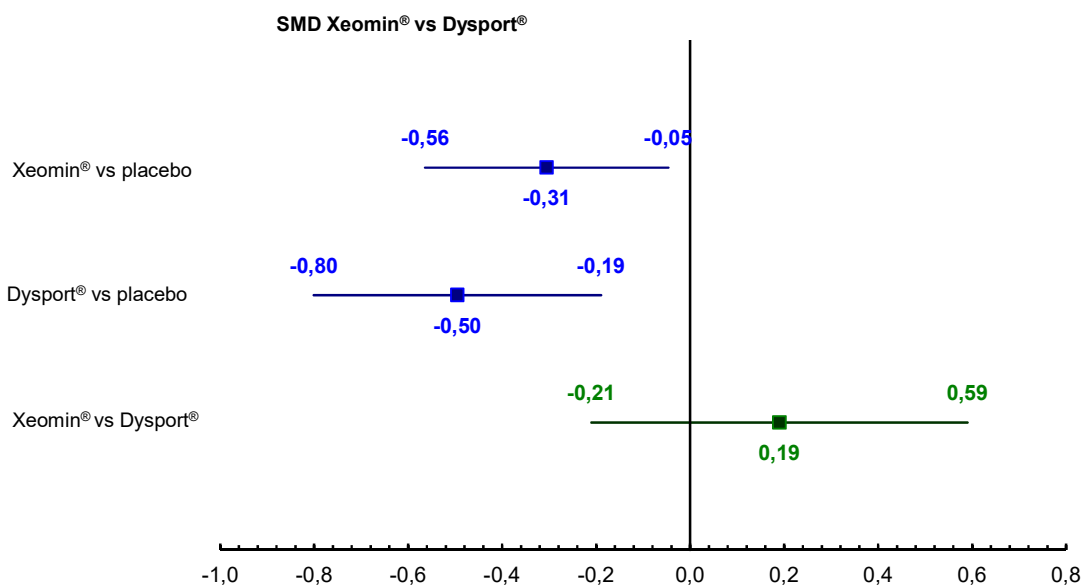
Rysunek 51. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4. tygodniu.



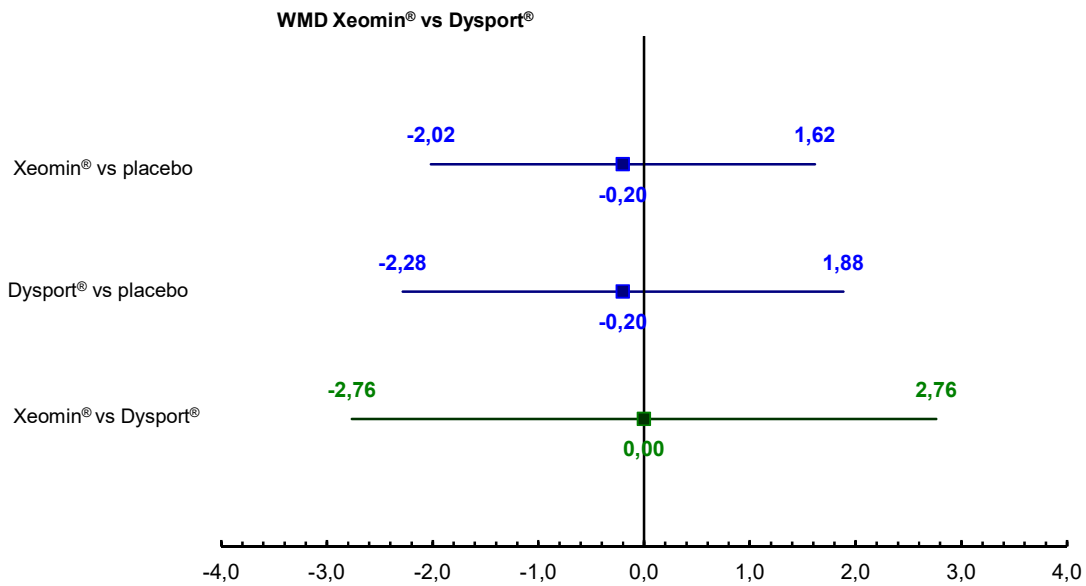
Rysunek 52. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 4-6. tygodniu.



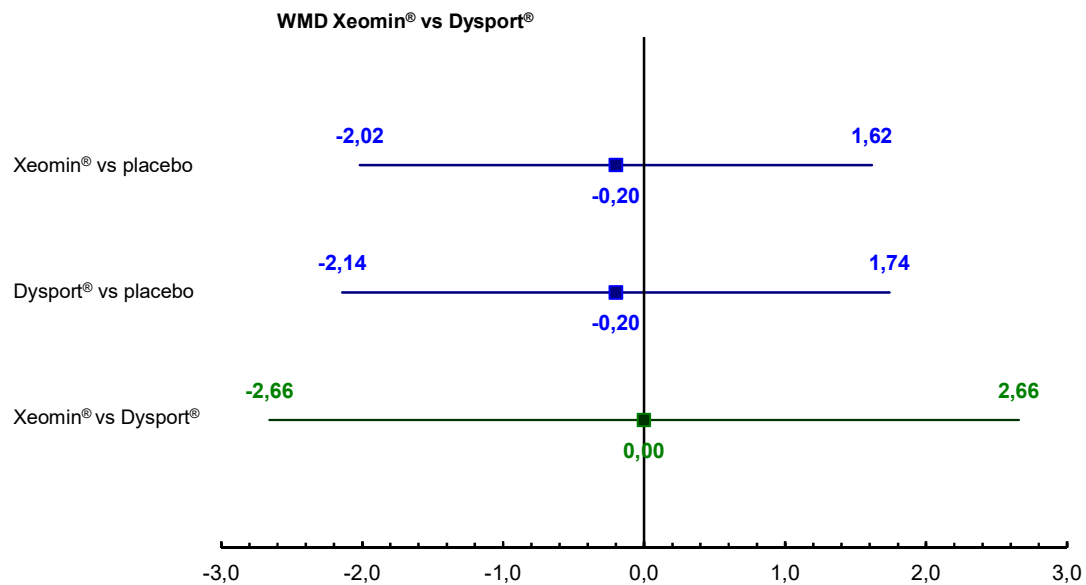
Rysunek 53. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 12. tygodniu.



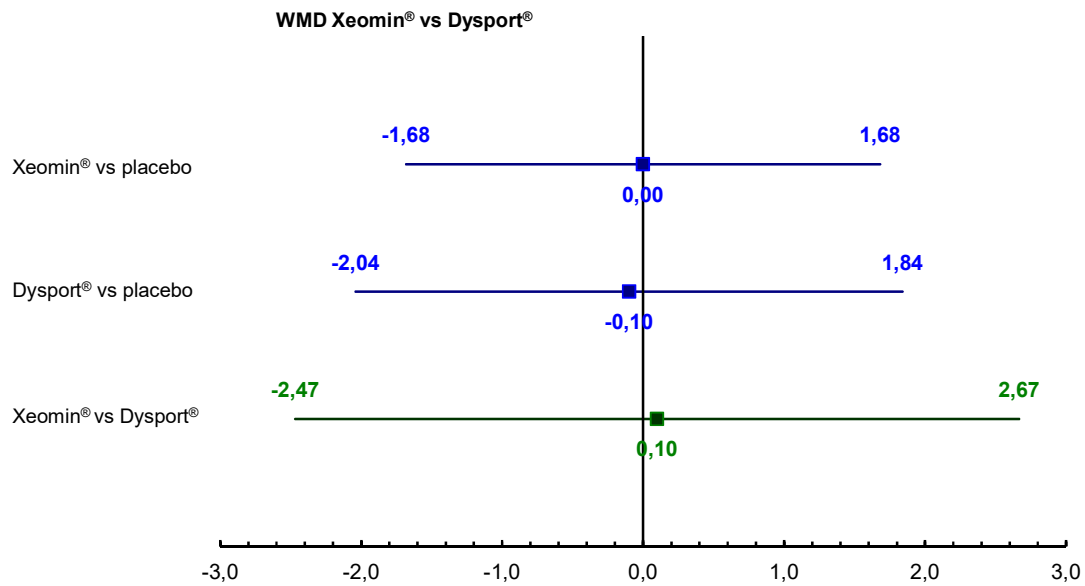
Rysunek 54. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy łokcia w 12. tygodniu.



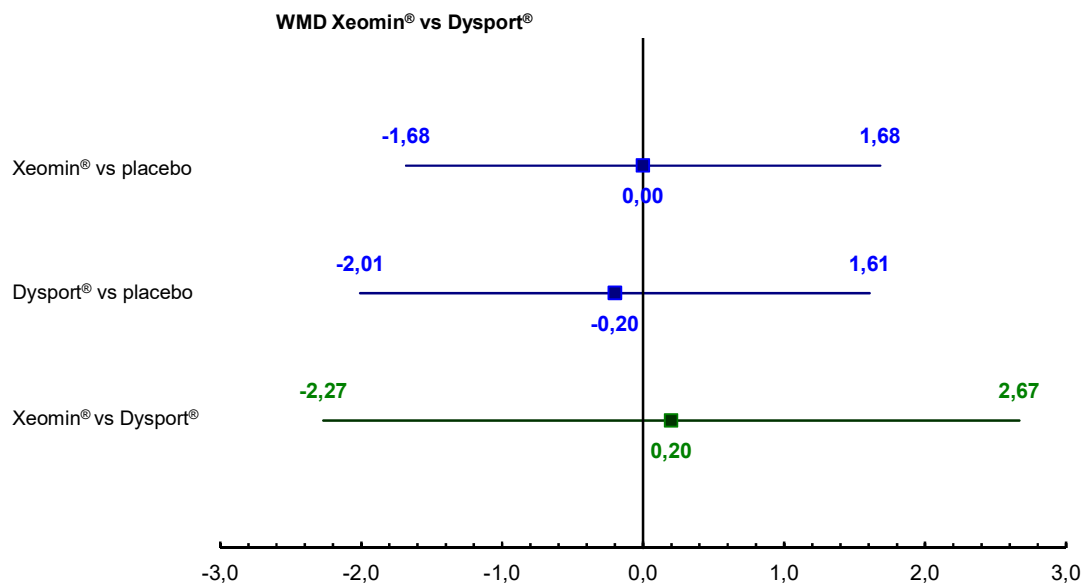
Rysunek 55. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.



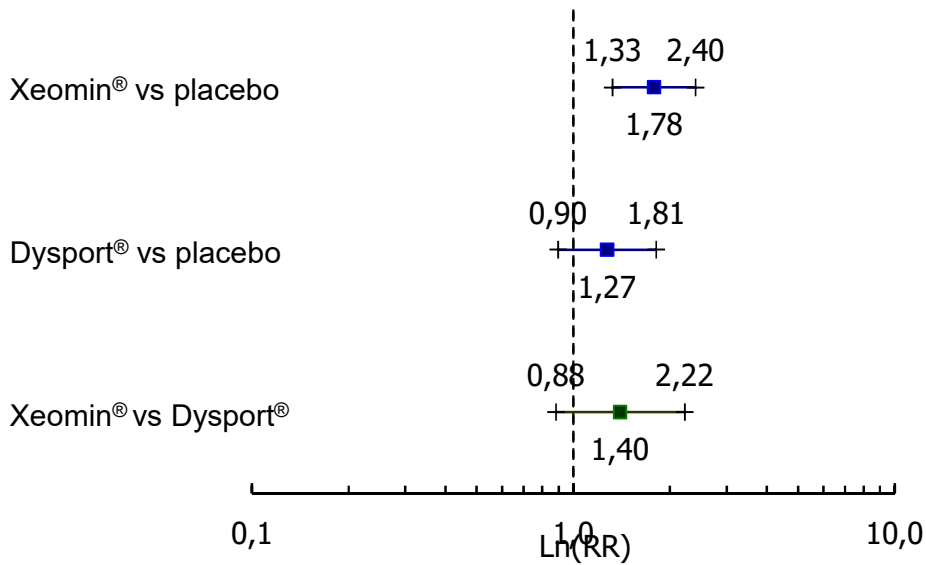
Rysunek 56. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.



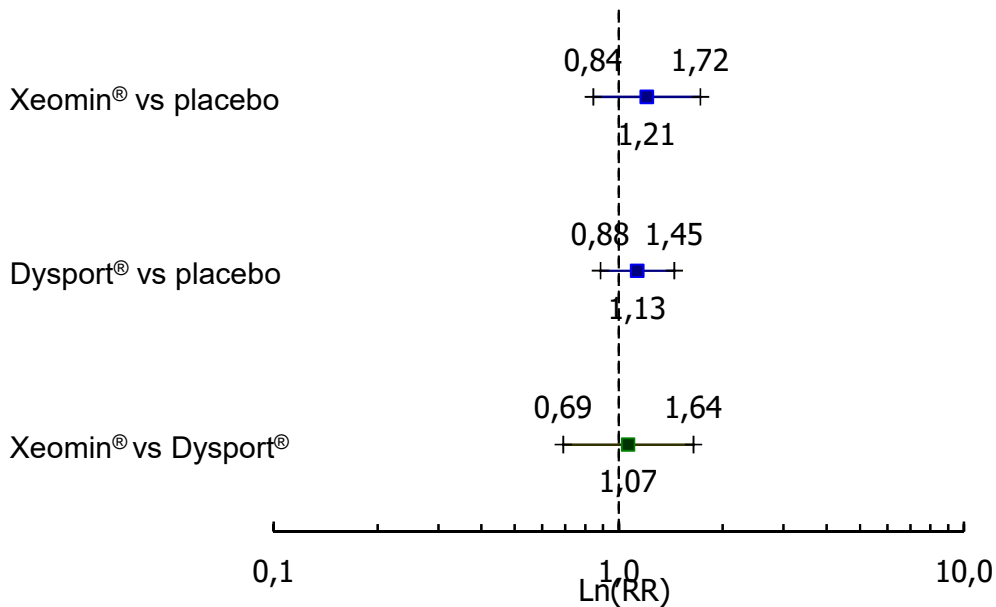
Rysunek 57. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 12. tygodniu.



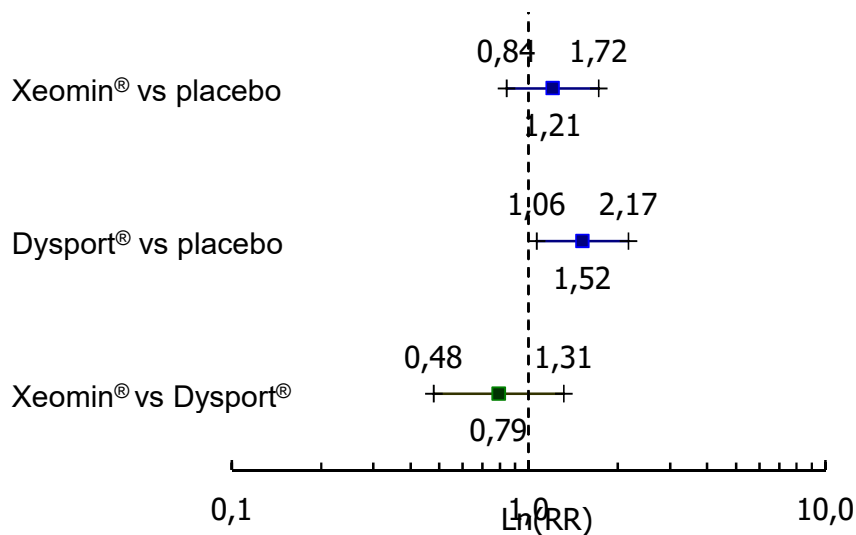
Rysunek 58. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 12. tygodniu.



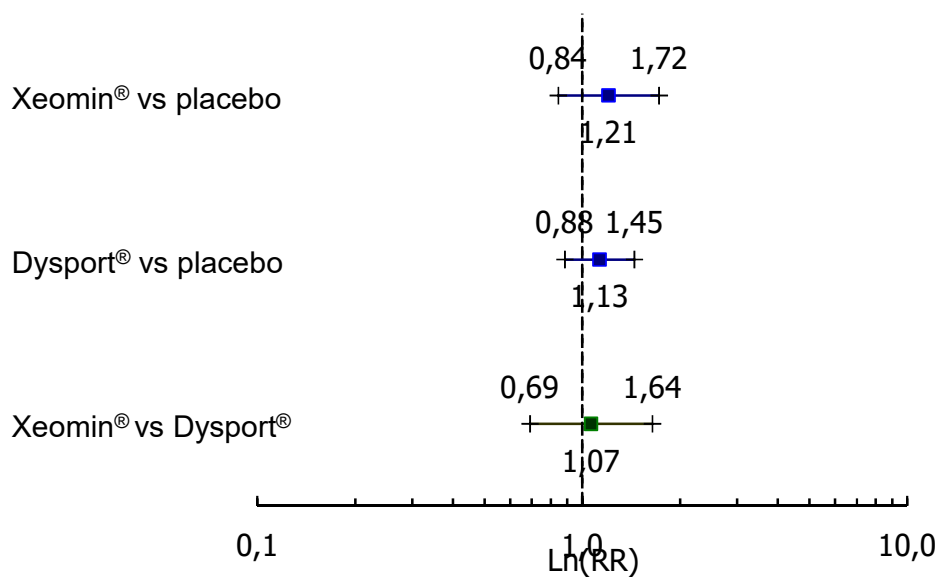
Rysunek 59. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny prawdopodobieństwa redukcji o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.



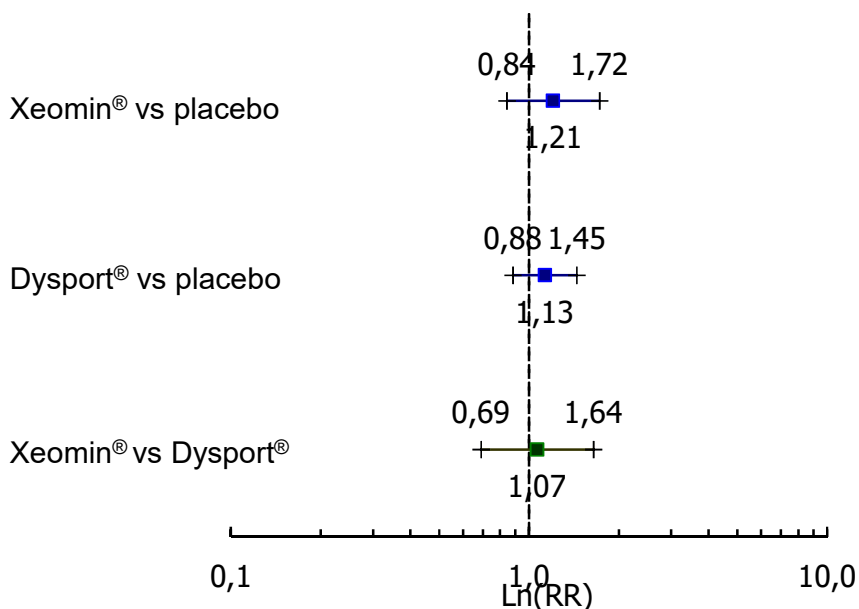
Rysunek 60. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny prawdopodobieństwa redukcji o ≥ 1 punkt wyjściowego wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4. tygodniu.



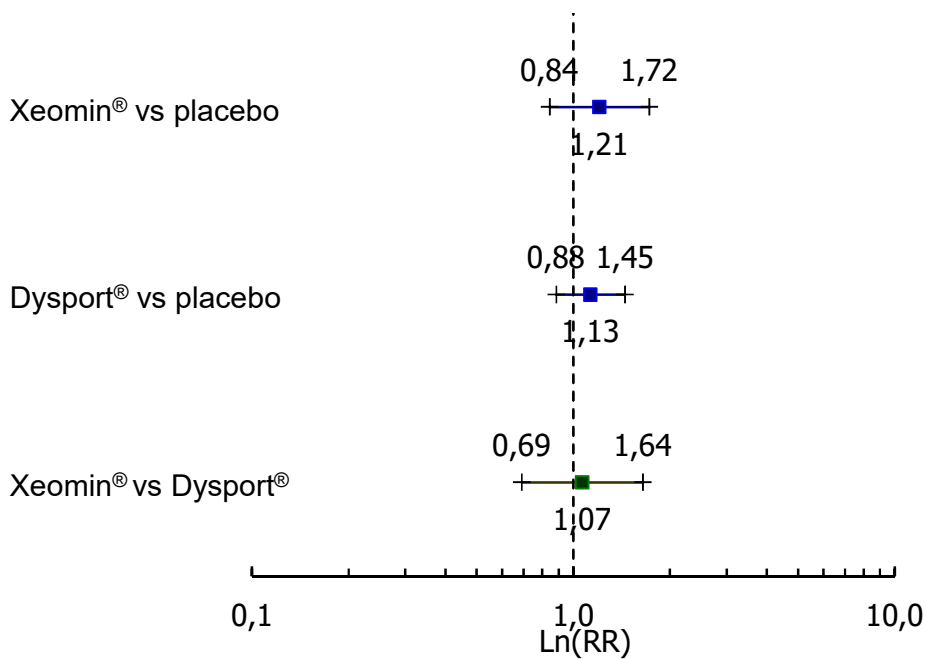
Rysunek 61. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



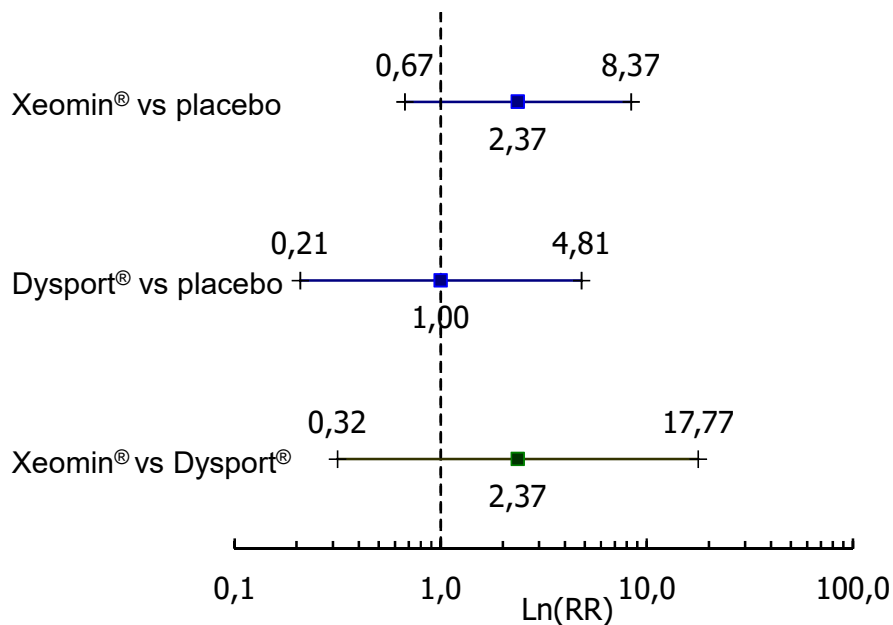
Rysunek 62. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



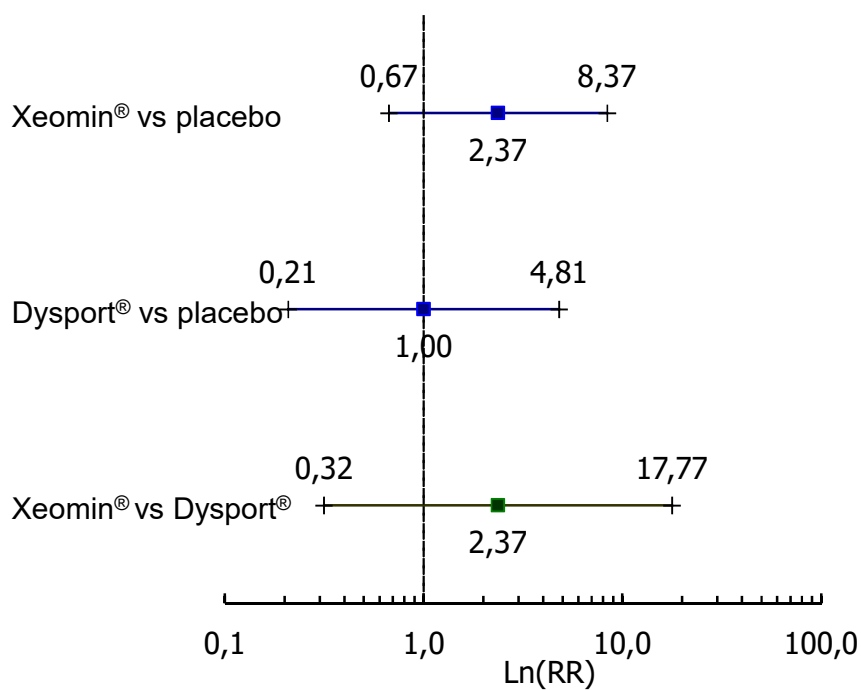
Rysunek 63. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



Rysunek 64. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



Rysunek 65. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (500 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.



Rysunek 66. Porównanie pośrednie pomiędzy Xeomin® vs Dysport® (1000 jednostek), dotyczące oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w okresie obserwacji do 24 tygodni.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania o niższej wiarygodności, w których toksynę botulinową typu A (Xeomin®) oceniano w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej:

- badanie randomizowane, opisane w postaci doniesienia konferencyjnego, porównujące toksynę botulinową typu A (Xeomin®) względem konwencjonalnych preparatów toksyny botulinowej typu A (nie podano jakich) w populacji 9 pacjentów (z uwagi na brak licznych informacji dotyczących metodyki badania np. rodzaju toksyny botulinowej typu A w grupie kontrolnej oraz bardzo niewielką liczebność grupy wiarygodność badania [27] pomimo randomizacji uznano jako średnią,
- nierandomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną, w którym toksynę botulinową typu A (Xeomin®) porównywano z konwencjonalną terapią (doustne leki przeciwspastyczne, fizjoterapia i terapia zajęciowa) [28],
- 2 prospektywne badania bez grupy kontrolnej [29]-[32], [33]-[37], stanowiące przedłużone fazy otwarte randomizowanych badań klinicznych opisanych w rozdziałach 5.1.1 i 5.1.2,
- 2 prospektywne badania bez grupy kontrolnej [38]-[39], w tym jedno opisane jedynie w postaci abstraktów [40]-[41].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2. niniejszego opracowania.

Tabela 51. Analiza wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności.

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
Randomizowane badania kliniczne, typ IIA^	
Cesaretti i wsp. 2013 [27] abstrakt konferencyjny	

Randomizowane, pilotażowe badanie kliniczne, w którym 9 pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej zostało przydzielonych losowo do grup otrzymujących: toksynę botulinową typu A (Xeomin®) lub konwencjonalne preparaty toksyny botulinowej typu A (nie podano jakiej). Okres obserwacji wynosił 3 miesiące. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków, jak również początkowej charakterystyki pacjentów.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w zmodyfikowanej skali Ashwortha. Pomiary elektromiograficzne sugerują, że efekt działania Xeominu® jest szybszy i bardziej długotrwały niż efekty wywołane przez konwencjonalne preparaty toksyny botulinowej typu A.

W ranadomizowanym badaniu przeprowadzonym na bardzo małą liczbę prób (N=9) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy toksyną botulinową typu A (Xeomin®) i konwencjonalnymi preparatami toksyny botulinowej typu A, w redukcji napięcia mięśniowego ocenianego w zmodyfikowanej skali Ashwortha.

Badania nierandomizowane z grupą kontrolną, typ IIC^

Dressler i wsp. 2015 [28]

Nierandomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną, w którym pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej otrzymywali leczenie toksyną botulinową typu A (Xeomin®) w dawkach zgodnych z zalecanymi w ChPL Xeomin® [42]; N=108 lub konwencjonalną terapię (doustne leki przeciwspastyczne, fizjoterapia i terapia zajęciowa); N=110. Chorzy otrzymywali do 5 iniekcji toksyny botulinowej typu A, dodatkowo mogli otrzymywać konwencjonalną terapię, jeśli była wymagana. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W momencie rozpoczęcia badania, w grupie leczącej toksyną botulinową typu A, postać kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym z wynikiem w skali AS ≥ 2 prezentowało odpowiednio: 62,1%; 71,3% oraz 84,3% chorych.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Zmiana napięcia mięśniowego oceniana w skali AS: raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,01$) wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha) we wszystkich grupach mięśniowych po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem grupy konwencjonalnego leczenia.

Tabela 52. Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS po iniekcjach toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) [28].

Domena skali DAS	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) N=92; średnia \pm SD	wartość p	Konwencjonalne leczenie N=83; średnia \pm SD	wartość p
Higiena	-0,7 \pm 1,1	<0,01	-0,2 \pm 0,8	<0,01
Ubieranie	-0,8 \pm 1,0	<0,01	0,0 \pm 0,6	0,85
Pozycja kończyny	-1,0 \pm 0,9	<0,01	-0,3 \pm 0,7	<0,01
Ból	-0,8 \pm 0,9	<0,01	-0,1 \pm 0,9	0,44

Mediana zmiany względem wartości początkowej w każdej poszczególniej domenie skali DAS w grupie badanej wynosiła -1,0, natomiast w grupie kontrolnej dla wszystkich 4 domen wynosiła 0,0.

Ocena założonych celów: 93% pacjentów leczonych leczeniem toksyną botulinową typu A (Xeomin®) osiągnęła założony cel terapeutyczny (którym u większości chorych było zmniejszenie natężenia bólu – osiągnięte u wszystkich chorych i poprawa sprawności palców – osiągnięta u 67% pacjentów). W grupie leczenia konwencjonalnego założony cel terapeutyczny osiągnęło 30% chorych – 48% zmniejszenie natężenia bólu i 11% poprawę sprawności palców.

Całościowa ocena terapii: w grupie badanej skuteczność terapeutyczną jako dobrą lub bardzo dobrą oceniali 90% pacjentów i 93% lekarzy, w porównaniu do odpowiednio 37% i 36% w grupie kontrolnej. Tolerancja leczenia w grupie badanej została oceniona jako bardzo dobra przez 92% zarówno lekarzy jak i pacjentów, w porównaniu do 13% lekarzy i 18% pacjentów w grupie kontrolnej.

Ocena jakości życia: w grupie badanej raportowano istotną statystycznie ($p < 0,01$) poprawę względem wartości początkowej w zakresie fizycznej i mentalnej zmiany wyniku oceny jakości życia, podczas gdy w grupie kontrolnej istotna statystycznie ($p = 0,02$) zmiana była raportowana tylko w domenie oceny mentalnej.

Zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) wraz z rehabilitacją i doustnym leczeniem prowadziło do uzyskania znacznie korzystniejszych efektów leczenia w porównaniu z konwencjonalnymi metodami terapii spastyczności. Skuteczność zastosowanej terapii była stabilna w okresie roku przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wyniki badania sugerują, że leczenie toksyną botulinową typu A (Xeomin®) powinno być traktowane jako leczenie z wyboru w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [28].

Zdarzenia niepożądane	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®)	Konwencjonalne leczenie
N=218 dla obydwu grup		
49 (22)/ 81 zdarzeń niepożądanych		
Ogółem	(8)/ 20 zdarzeń niepożądanych	(10)/ 18 zdarzeń niepożądanych
p dla różnicy pomiędzy grupami=0,439		
Ciężkie	(16)/ 21 zdarzeń niepożądanych	(15)/ 22 zdarzeń niepożądanych
p dla różnicy pomiędzy grupami=0,452		

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych 79% miało charakter łagodny do umiarkowanego a 13% poważny. Spośród raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych 19% miało charakter łagodny do umiarkowanego a 67% poważny (48% w grupie badanej i 87% w grupie kontrolnej). W grupie kontrolnej wystąpiło 6 zgonów w trakcie trwania badania, żaden z nich nie był związany z zastosowanym leczeniem. Przedwczesne zakończenie leczenia raportowano u 15 pacjentów z grupy badanej i 10 z grupy kontrolnej.

Badania nierandomizowane, jednoramiennie, typ IID ^

Badanie Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32]

Otwarta faza przedłużona badania RCT, w której 145 pacjentów z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk), otrzymało maksymalnie 5 serii iniekcji domięśniowych toksyny botulinowej typu A (Xeomin®). Przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami wynosiły co najmniej 12 tygodni, lek stosowano w maksymalnej dawce do 400 jednostek, co zgodne jest z dawkowaniem zaleconym w ChPL Xeomin® [42]. Ogółem 111 chorych (76,6%) otrzymało co najmniej 3 serie iniekcji, a 72 chorych (49,7%) co najmniej 4 serie iniekcji podczas fazy otwartej badania. Ponad 90% chorych otrzymało leczenie wobec objawów klinicznych zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśniętych palców rąk podczas wszystkich wizyt. Okres obserwacji wynosił 48-69 tygodni.

Tabela 54. Ocena napięcia mięśniowego- odpowiedź na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha) we wszystkich grupach mięśniowych po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) [27].

Kolejne iniekcje (1. iniekcja w ramach fazy RCT)	n/N (%)				
	Zginacze nadgarstka	Zginacze palców	Zginacze łokcia	Zginacze kciuka	Nawracacze przedramienia
2. iniekcja	103/141 (73,0)	112/139 (80,6)	84/123 (68,3)	46/59 (78,0)	61/78 (78,2)
3. iniekcja	90/121 (74,4)	86/118 (72,9)	63/107 (58,9)	38/58 (65,5)	38/65 (58,5)
4. iniekcja	77/102 (75,5)	74/103 (71,8)	52/89 (58,4)	37/50 (74,0)	41/54 (75,9)
5. iniekcja	53/80 (66,3)	60/78 (76,9)	39/65 (60,0)	24/37 (64,9)	20/41 (48,8)

Leczenie toksyną botulinową typu A (Xeomin®) prowadziło do utrzymującej się poprawy napięcia mięśniowego i funkcjonalności kończyny górnej, a wielokrotne podania były dobrze tolerowane w okresie do 69 tygodni, w analizowanej populacji chorych.

W każdej z ocenianych grup mięśniowych i po każdej serii iniekcji raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) wyższy odsetek chorych u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dotycząca zmiany napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha, w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

Tabela 55. Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS - odpowiedź na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego) oraz całkowita ocena terapii po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) [27].

	Kolejne iniekcje (1. iniekcja w ramach fazy RCT)				
	2. iniekcja	3. iniekcja	4. iniekcja	5. iniekcja	ostatnia wizyta

Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS - odpowiedź na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego)					
(%)	56,3	43,3	49,5	52,9	bd
Całkowita ocena terapii					
Ocena dobra lub bardzo dobra - dokonywana przez lekarza (%)	79,8	83,8	80,7	56,3	77,4
Ocena dobra lub bardzo dobra – dokonywana przez pacjenta (%)	69,8	75,7	72,7	68,8	59,2
Ocena dobra lub bardzo dobra – dokonywana przez opiekuna (%)	75,8	84,0	80,0	62,5	64,6

bd – brak danych.

Zmiany w ocenie niesprawności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego były istotne statystycznie ($p < 0,05$) po każdej serii iniekcji toksyny botulinowy typu A (Xeomin®).

W celu oceny długotrwałych efektów wielokrotnego stosowania toksyny botulinowy typu A (Xeomin®), porównywano sumę wyników w skali Ashwortha pomiędzy ostatnią wizytą (około 20 tygodni od ostatniej iniekcji) względem początku fazy otwartej badania. Zmniejszenie napięcia mięśniowego w momencie zakończenia badania było nadal obserwowane u 37,5% chorych ze zgięciem dłoniowym w nadgarstku ($p < 0,0001$), 32,8% ze zgięciem palców ($p = 0,0003$), 36% ze zgięciem w stawie łokciowym ($p = 0,0002$), 26,6% z kciukiem stale schowanym w dłoni ($p = 0,47$) i 47,5% ze spastycznością nawracaczy przedramienia ($p < 0,0001$).

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 56. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [27].

Zdarzenia niepożądane	N=145; n (%)
Ogółem	82 (56,6)
Poważne	11 (7,6)
Ciężkie	25 (17,2)
Działania niepożądane	16 (11)
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	8 (5,5)
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	3 (2,1)
Działania niepożądane	
Ból w miejscu podania	4 (2,8)
Słabość mięśni	5 (3,4)
Dysfagia	2 (1,4)
Ból w kończynach	2 (1,4)
Obrzęk obwodowy	1 (0,7)
Kaszel	1 (0,7)
Ból mięśni	1 (0,7)
Suchość w ustach	1 (0,7)

W badaniu nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu leкови u żadnego z pacjentów.

Wyniki raportowane w referencji [32], dotyczą okresu obserwacji do 89 tygodnia leczenia. Stosowanie toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) redukowało niesprawność pacjentów u 81,3%

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

chorych w czasie trwania leczenia, a skuteczność terapii została oceniana jako dobra lub bardzo dobra przez co najmniej 66% chorych (maksymalnie 83,7%).

Badanie Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37]

Otwarta faza przedłużona badania RCT, w której 296 pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym), otrzymało maksymalnie 3 serie iniekcji domięśniowych toksyny botulinowej typu A (Xeomin®). Przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami wynosiły 12 tygodni, lek stosowano w dawce 400 jednostek, co zgodnie jest z dawkowaniem zaleconym w ChPL Xeomin® [42]. Ogółem 276 chorych otrzymało co najmniej 2 serie iniekcji, a 257 chorych 3 serie iniekcji podczas fazy otwartej badania. Okres obserwacji wyniósł 36 tygodni.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Tabela 57. Zmiana oceny napięcia mięśniowego w skali Ashwortha we wszystkich grupach mięśniowych po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) [33].

Kolejne iniekcje w ramach fazy otwartej	N	średnia±SD				
		Zginacze nadgarstka	Zginacze łokcia	Zginacze palców	Zginacze kciuka	Nawracacze przedramienia
1. iniekcja						
dzień iniekcji	234	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,7	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,9
4 tydzień od iniekcji	233	1,7 ± 0,9	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,9	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,9
koniec cyklu iniekcji	230	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,7	2,4 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,9
2. iniekcja						
dzień iniekcji	227	2,1 ± 0,8	2,3 ± 0,7	2,4 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,9
4 tydzień od iniekcji	214	1,5 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,9
koniec cyklu iniekcji	208	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,8	1,7 ± 0,9	1,9 ± 0,8
3. iniekcja						
dzień iniekcji	205	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,8	2,4 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,9 ± 0,8
4 tydzień od iniekcji	197	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,5 ± 0,8
koniec cyklu iniekcji	200	1,8 ± 0,9	1,9 ± 0,9	2,0 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,8 ± 0,9

Wyniki przedłużonej fazy badania wskazują, że wielokrotne stosowanie toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) prowadzi do znamiennego zmniejszenia napięcia mięśniowego spastycznych mięśni oraz znamiennej poprawy w wyniku terapii, w ocenie lekarza, przy zachowaniu korzystnego profilu długotrwałego leczenia.

U wszystkich pacjentów obserwowano poprawę średniego wyniku oceny napięcia mięśniowego w skali Ashwortha podczas każdego cyklu iniekcji. Analiza odpowiedzi na leczenie (poprawa o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha) wykazała, że wielokrotne podania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) prowadziły do poprawy napięcia mięśniowego po 4 tygodniach od każdej iniekcji, we wszystkich grupach mięśniowych ($p < 0,0001$), jednak odpowiedzi raportowane dla mięśni kciuka i nawracaczy przedramienia były nieco niższe niż w pozostałych grupach mięśni [33]. Odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach od każdej iniekcji (oceniana zbiorczo) wynosiła: 52,3-59,2% dla zginaczy nadgarstka; 49,1-52,3% dla zginaczy łokcia; 59,8-64,5% dla zginaczy palców; 35,5-41,2% dla zginaczy kciuka i 37,4-39,9% dla nawracaczy przedramienia. Średnia zmiana oceny niesprawności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego po 4 tygodniach od każdej iniekcji była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). W ocenie opiekunów w skali „Carer Burden Scale”, podczas końcowej wizyty względem rozpoczęcia leczenia toksyną botulinową typu A (Xeomin®), znaczącą poprawę obserwowano w zakresie: higieny dłoni (53,7%; $p < 0,0001$), obcinania paznokci (52,0%; $p < 0,0001$), higieny pachy (44,6%; $p = 0,0023$), wkładania ręki do rękawa (50,9%; $p < 0,0001$) i nakładania usztywniacza na spastyczną kończynę (57%; $p = 0,1484$) [34].

Tabela 58. Całkowita ocena terapii po kolejnych iniekcjach toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) [33].

	Kolejne iniekcje w ramach fazy otwartej		
	1. iniekcja	2. iniekcja	3. iniekcja
Poprawa (minimalna, duża lub bardzo duża) w ocenie lekarza (%)	92,6	92,5	93,9

Poprawa (minimalna, duża lub bardzo duża) w ocenie pacjenta (%)	88,3	85,0	88,3
Poprawa (minimalna, duża lub bardzo duża) w ocenie opiekuna (%)	90,9	89,7	92,7

Całkowita ocena zmian w wyniku terapii była dokonywana w 7-stopniowej skali Likerta. U ponad 85% chorych wykazano co najmniej minimalną poprawę w ocenie lekarza, pacjenta lub opiekuna podczas każdego cyklu podań. W ocenie lekarza, u 31,6-36,5% chorych raportowano minimalną poprawę, u 49,7-53,7% dużą poprawę, a u 7,4-7,6% bardzo dużą poprawę [33]. Od 19,7% do 33,3% chorych uzyskało istotną statystycznie poprawę ($p < 0,01$) w zakresie każdego z ocenianych parametrów skali EQ-5D, za wyjątkiem ruchliwości, ocenianą podczas wizyty końcowej względem czasu sprzed rozpoczęcia leczenia [36].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 59. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [33]-[34].

Zdarzenia niepożądane	N=296; n (%)
Ogółem	93 (31,4)
Ciężkie	22 (7,4)
Ciężkie działania niepożądane/ zgony związane z leczeniem/ działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0)
Działania niepożądane	
Ogółem	9 (3,0)
Zaparcia	2 (0,7)
Ból w kończynach	2 (0,7)
Alergiczne zapalenie skóry	1 (0,3)
Podniesienie poziomu gamma-glutamylotransferazy	1 (0,3)
Zasinienie w miejscu podania	1 (0,3)
Słabość mięśni	1 (0,3)
Oslabienie mięśni dna macicy	1 (0,3)
Stan przedomdleniowy	1 (0,3)
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3)

Badanie Fiore i wsp. 2012 [38]-[39]

Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, w którym 20 pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej otrzymywało toksynę botulinowy typu A (Xeomin®) w dawce 160-450 jednostek w postaci iniekcji domięśniowych (co zgodne jest z dawkowaniem zaleconym w ChPL Xeomin® [42]) wraz ze standardowym programem terapii rehabilitacyjnej. Ponowne iniekcje domięśniowe były dozwolone w 12-tygodniowych odstępach czasu. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Początkowa charakterystyka pacjentów wskazuje, że do badania włączono chorych z umiarkowaną do poważnej spastycznością (wynik w skali MAS ≥ 3).

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Piętnaście dni po pierwszej i ostatniej iniekcji toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) obserwowano istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcję napięcia mięśniowego ocenianą w skali MAS, we wszystkich grupach mięśniowych (średni wynik \pm SD: początkowy: 3,9 \pm 0,78; po 1. iniekcji: 2,65 \pm 0,67; po ostatniej iniekcji: 2,55 \pm 0,60). Różnica w wyniku po 15 dniach od pierwszego i ostatniego podania nie była istotna statystycznie ($p = 0,49$), wskazując na długotrwałą skuteczność powtarzanych podań toksyny botulinowy typu A (Xeomin®).

Piętnaście dni po pierwszej i ostatniej iniekcji toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) obserwowano istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcję częstości skurczów (ang. *Spasm Frequency Score*; SFS), (średni wynik \pm SD: początkowy: 3,25 \pm 0,78; po 1. iniekcji: 1,55 \pm 0,51; po ostatniej iniekcji: 1,30 \pm 0,47). Poprawa wyniku częstości skurczów po 15 dniach od pierwszego względem 15 dni od ostatniego podania była istotna statystycznie ($p = 0,02$), wskazując na dalszą poprawę w czasie.

Piętnaście dni po pierwszej i ostatniej iniekcji toksyny botulinowy typu A (Xeomin®) obserwowano istotną statystycznie ($p < 0,001$) poprawę w ocenie niesprawności pacjentów w skali DAS

Wyniki 12-miesięcznego badania wskazują, że długotrwałe leczenie toksyną botulinowy typu A (Xeomin®) prowadziło do znamiennej redukcji napięcia mięśniowego, częstości skurczów i niesprawności pacjentów, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii, w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

<p>(średni wynik\pmSD: początkowy: 2,65\pm0,48; po 1. iniekcji: 1,70\pm0,47; po ostatniej iniekcji: 1,40\pm0,50). Poprawa wyniku po 15 dniach od pierwszego względem 15 dni od ostatniego podania była istotna statystycznie (p=0,01), co może być wynikiem nałożenia korzystnych efektów leczenia toksyną botulinową typu A i programu rehabilitacyjnego.</p>	
<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych podczas leczenia.</p>	
<p>Badanie Rossi i wsp. 2014 [40]-[41] (abstrakt konferencyjny)</p>	
<p>Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, w którym 11 pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej otrzymywało toksynę botulinową typu A (Xeomin®) w dawce 130-400 jednostek (co zgodnie jest z dawkowaniem zaleconym w ChPL Xeomin® [42]) w postaci 3 serii iniekcji domięśniowych w roku wraz ze standardowym programem terapii rehabilitacyjnej. Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ</p> <p>Po roku terapii obserwowano średnią redukcję wyniku w skali MAS (z początkowych 3,3 do 1,8) i DAS (z początkowych 1,6 do 0,9) oraz poprawę w zakresie ruchów (wynik oceny w skali ROM wzrósł z początkowych -22,5 do -7,7). Wyniki raportowane w powyższych skalach były istotne statystycznie (p<0,0001). W badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych podczas leczenia.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W referencji [41] przedstawiono pierwotne wyniki badania dla pierwszych 6 pacjentów włączonych do badania.</p>	<p>W populacji pacjentów z długotrwałe utrzymującą się poudarową spastycznością kończyny górnej, stosowanie toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) wraz ze standardowym programem terapii rehabilitacyjnej prowadziło do zmniejszenia napięcia mięśniowego, zmniejszenia niesprawności chorych i zwiększenia zakresu ruchów, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.</p>

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ (OPRACOWAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 18 opracowań wtórnych:

- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [51], [52],
- 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59],
- 9 spulowanych analiz wtórnych badań pierwotnych [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68],

dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (w tym Xeominu®) w leczeniu m. in. spastyczności kończyny górnej.

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.11. W poniższych tabelach przedstawiono metodologię i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Tabela 60. Charakterystyka i omówienie wyników opracowań (badań) wtórnych.

Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
<p>Dong i wsp. 2017 [51]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania toksyny botulinowy typu A w terapii spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> toksyna botulinowy typu A (m. in. produkt leczniczy Xeomin®).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed, EBSCO host, OVID Medline, Cochrane i Web of Science</i> do września 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, porównujące stosowanie toksyny botulinowy typu A względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do poważnej spastycznością kończyny górnej po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1] oraz Elovic i wsp. 2016 [6].</p>	<p>Autorzy przeglądu przedstawili zbiorcze wyniki dotyczące stosowania toksyny botulinowy typu A (nie wyodrębniając wyników dla poszczególnych produktów leczniczych), w terapii spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu. Do meta-analizy włączono wyniki 22 badań, obejmujących sumaryczną liczbę 1804 pacjentów. Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie toksyny botulinowy typu A prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia napięcia mięśniowego oraz zmniejszenia niesprawności pacjentów ocenianej w skali DAS, w porównaniu do placebo, w okresie obserwacji do 12 tygodni. Całkowita ocena terapii przeprowadzana przez pacjentów również była znamienne statystycznie korzystniejsza w przypadku zastosowania toksyny botulinowy typu A względem placebo, w okresie 4-6 tygodni. Nie raportowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią toksyną botulinowy typu A a placebo w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Podsumowując, zastosowanie toksyny botulinowy typu A skutkowało korzystnymi efektami terapii, w tym obniżeniem napięcia mięśniowego, w populacji pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu® oraz rozpatrzono wszystkie badania dotyczące Botoxu® i Dysportu® potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Dong i wsp. 2017 [51].</p>
<p>Foley i wsp. 2013 [52]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania toksyny botulinowy typu A w poprawie funkcjonalności spastycznej kończyny górnej u pacjentów po udarze.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> toksyna botulinowy typu A (m. in. produkt leczniczy Xeomin®).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, Scopus i ISI Web of Science</i> do listopada 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, porównujące stosowanie toksyny botulinowy typu A względem placebo lub terapii niefarmakologicznej, w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do poważnej poudarową spastycznością kończyny górnej, oceniające funkcje kończyny górnej, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>	<p>Autorzy przeglądu przedstawili zbiorcze wyniki dotyczące stosowania toksyny botulinowy typu A (nie wyodrębniając wyników dla poszczególnych produktów leczniczych), w terapii spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze. Zidentyfikowano 16 badań RCT, z których 10 badań wykorzystano w meta-analizie. Wyniki meta-analizy obejmującej populację 1000 pacjentów, wskazują, że zastosowanie toksyny botulinowy typu A prowadzi do umiarkowanego ale istotnego statystycznie ($p < 0,0001$) efektu leczenia w zakresie poprawy funkcji spastycznej kończyny górnej, w porównaniu do placebo/interwencji niefarmakologicznej.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu® oraz rozpatrzono wszystkie badania dotyczące Botoxu® i Dysportu® potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Foley i wsp. 2013 [52].</p>
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
<p>Ghasemi i wsp. 2013 [53]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania toksyny botulinowy typu A w terapii spastyczności kończyny górnej dolnej u pacjentów po udarze.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością kończyny górnej lub dolnej po udarze.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> toksyna botulinowy typu A (m. in. produkt</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed</i> do grudnia 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> pierwotne i wtórne badania dotyczące oceny stosowania toksyny botulinowy typu A w terapii spastyczności kończyny górnej i dolnej u pacjentów po udarze.</p> <p><u>Badania włączone:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2011 [29].</p>	<p>Autorzy przeglądu zidentyfikowali 40 pierwotnych i wtórnych badań dotyczących oceny stosowania toksyny botulinowy typu A w terapii spastyczności kończyny górnej i dolnej u pacjentów po udarze. W opracowaniu powołano się m. in. na wyniki badania bez grupy kontrolnej (Kanovsky i wsp. 2011 [29]), w którym produkt leczniczy Xeomin® stosowano wobec chorych z poudarową spastycznością mięśni palców i nadgarstka. Wyniki tego badania pokazały znamiennej i utrzymującej się podczas całego leczenia Xeominem® w dawce 400 jednostek, poprawę w zakresie zmniejszenia napięcia mięśniowego oraz zmniejszenia niesprawności pacjentów.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu® oraz rozpatrzono wszystkie badania dotyczące Botoxu® i Dysportu® potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych



	lecniczy Xeomin®).			Ghasemi i wsp. 2013 [53].
Lamb i wsp. 2016 [54] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	<u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin®, stosowanego w leczeniu spastyczności kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością kończyny górnej. <u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, PubMed, Embase do sierpnia 2016 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> pierwotne i wtórne badania dotyczące oceny stosowania produktu leczniczego Xeomin® w terapii spastyczności kończyny górnej. <u>Badania włączone dotyczące leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1], Kanovsky i wsp. 2011 [29], Barnes i wsp. 2010 [72], Elovic i wsp. 2016 [6], Marciniak i wsp. 2019 [33].	W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, do których zrekrutowano chorych ze spastycznością kończyny górnej oraz otwarte fazy przedłużone tych badań. Wyniki zebranych badań wskazują, że Xeomin® jest skuteczny i zasadniczo dobrze tolerowany w populacji dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej. Autorzy podkreślają, że w zidentyfikowanych badaniach nie wykryto powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko Xeominowi®, co stanowi zaletę tego preparatu toksyny botulinowej typu A nad innymi produktami i może zapobiegać wtórnej oporności na stosowane leczenie.	W niniejszej analizie klinicznej rozpatrzono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu®, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Lamb i wsp. 2016 [54].
Jost i wsp. 2015 [55] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	<u>Cel opracowania:</u> Ocena własności klinicznych i farmakologicznych produktu leczniczego Xeomin®, stosowanego w schorzeniach neurologicznych. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze schorzeniami neurologicznymi. <u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed i rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) do października 2014 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> pierwotne badania dotyczące oceny stosowania produktu leczniczego Xeomin® w terapii schorzeń neurologicznych, opublikowane w postaci pełno tekstowej, w języku angielskim. <u>Badania włączone dotyczące leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1], Kanovsky i wsp. 2011 [29], Barnes i wsp. 2010 [72], Hesse i wsp. 2012 [258], Fiore i wsp. [38], Santamato i wsp. 2013 [214], Dressler i wsp. 2015 [48].	Uwzględniając zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania produktu leczniczego Xeomin®, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, autorzy przeglądu potwierdzają efektywność kliniczną stosowanej terapii w okresie obserwacji do 89 tygodni. Profil bezpieczeństwa stosowania Xeominu® charakteryzuje się występowaniem zdarzeń niepożądanych w większości o charakterze łagodnym do umiarkowanego. W populacji chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, iniekcje Xeominu® prowadzą najczęściej do objawów słabości mięśni i bólu w miejscu podania. Podsumowując, produkt leczniczy Xeomin® jest skutecznym i dobrze tolerowanym rodzajem toksyny botulinowej typu A.	W niniejszej analizie klinicznej rozpatrzono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu®, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Jost i wsp. 2015 [55].
Kaku i wsp. [56] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności kończyny górnej i dolnej u pacjentów po udarze. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością kończyny górnej lub dolnej po udarze. <u>Analizowane interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A (m. in. produkt leczniczy Xeomin®).	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, OvidSP, Medline do października 2015 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> pierwotne badania dotyczące oceny stosowania toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności kończyny górnej i dolnej u pacjentów po udarze. <u>Badania włączone:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1], Kanovsky i wsp. 2011 [29] oraz Elovic i wsp. 2016 [6].	Opierając się na wynikach 3 zidentyfikowanych w ramach przeglądu badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, autorzy wskazują na znamienne skutecznosc tego preparatu toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo, w redukcji napięcia mięśniowego spastycznej kończyny. Obserwowany efekt utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (do 89 tygodni). Xeomin® prowadzi również do istotnej statystycznie względem placebo poprawy w zakresie niesprawności pacjentów ocenianej w skali DAS w odniesieniu do ubierania się, pozycji kończyny, higieny i bólu.	W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu® oraz rozpatrzono wszystkie badania dotyczące Botoxu® i Dysportu® potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Kaku i wsp [56].
Santamato i wsp. 2016 [57] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	<u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin®, stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością. <u>Analizowane interwencje:</u> produkt	<u>Przeszukano bazy:</u> US National Library of Medicine databases do października 2015 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> pierwotne i wtórne badania dotyczące oceny stosowania Xeominu® w terapii poudarowej spastyczności, opublikowane w postaci pełnotekstowej, w języku angielskim.	W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 12 badań, spełniających kryteria włączenia, z których większość dotyczyła terapii chorych ze spastycznością kończyny górnej. Zebrane dowody potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo terapii Xeominem®, skutkujące zmniejszeniem niesprawności chorych i poprawą jakości ich życia. Podkreślono, że zastosowanie toksyny botulinowej typu A jest rekomendowane w przypadku braku zmian w mięśniach szkieletowych, będących wtórnym efektem spastyczności. Zastosowanie Xeominu® wiąże się ze stosunkowo	W niniejszej analizie klinicznej rozpatrzono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu®, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Santamato i wsp. 2016 [57].

	<p>leczniczy Xeomin®.</p>	<p><u>Badania włączone dotyczące leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1], Kanovsky i wsp. 2011 [29], Barnes i wsp. 2010 [72], Hesse i wsp. 2012 [258], Fiore i wsp. [38], Santamato i wsp. 2013 [214], Dressler i wsp. 2015 [48], Elovic i wsp. 2016 [6], Santamato i wsp. 2014 [69], Invernizzi i wsp. 2015 [217], Santamato i wsp. 2015 [70].</p>	<p>niskim ryzykiem immunogenności co stanowi przewagę nad innymi preparatami toksyny botulinowy typu A, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania lub stosowania w wysokich dawkach.</p>	
<p>Zeuner i wsp. 2016 [58]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Wpływ własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych na efektywność kliniczną produktu leczniczego Xeomin®, stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed i rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> badania III fazy dotyczące oceny stosowania Xeominu® w terapii poudarowej spastyczności, opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Kanovsky i wsp. 2009 [1], Kanovsky i wsp. 2011 [29], Elovic i wsp. 2016 [6], badanie TOWER [271].</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania III fazy dotyczące zastosowania Xeominu® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej (wyniki jednego z badań nie zostały opublikowane w momencie przygotowywania opracowania). Zebrane wyniki badań III fazy potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję leczenia Xeominem® chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, a wyniki trwających badań oceniają jej efektywność wobec chorych ze spastycznością kończyny dolnej. Wyniki badań wykazały taką samą efektywność stosowania dwóch produktów leczniczych toksyny botulinowy typu A (Xeominu® i Botoxu®) w leczeniu ogniskowej dystonii. Jak dotąd nie opublikowano badań, porównujących bezpośrednio ze sobą różne preparaty toksyny botulinowy typu A w leczeniu poudarowej spastyczności. Przewagę Xeominu® nad innymi preparatami BTA stanowi możliwość przechowywania w temperaturze pokojowej do 4 dni oraz brak immunogenności. Trwające badania sugerują, że wyższe od zalecanych (do 800 jednostek) dawki Xeominu® są bezpieczne, co stanowi potencjalną możliwość leczenia pacjentów z równoczesną spastycznością kończyn górnych i dolnych, wymagających wyższej dawki łącznej leku.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej rozpatrzono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu®, odnalezione w ramach opracowania wtórnego Zeuner i wsp. 2016 [58].</p>
<p>CADTH 2016 [59]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania toksyny botulinowy w terapii spastyczności.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze spastycznością.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> toksyna botulinowy (m. in. produkt leczniczy Xeomin®).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, The Cochrane Library, CRD, ECRi do marca 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> pierwotne i wtórne badania dotyczące oceny stosowania toksyny botulinowy w terapii spastyczności u dorosłych pacjentów oraz rekomendacje kliniczne dotyczące analizowanego tematu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> z zastosowaniem Xeominu®- badanie Elovic i wsp. 2016 [6].</p>	<p>W ramach przeglądu zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych z meta-analizą, 8 przeglądów systematycznych bez meta-analizy i 16 badań RCT. Autorzy przeglądu przedstawili zbiorcze wyniki dotyczące stosowania toksyny botulinowy (nie wyodrębniając wyników dla poszczególnych produktów leczniczych). Zdecydowana większość zidentyfikowanych badań potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo stosowania toksyny botulinowy w leczeniu spastyczności kończyn górnych i dolnych.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące stosowania Xeominu® oraz rozpatrzono wszystkie badania dotyczące Botoxu® i Dysportu® potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, odnalezione w ramach opracowania wtórnego CADTH 2016 [59].</p>
Spulowane analizy wtórne badań pierwotnych				
<p>Pellegrino i wsp. 2017 [60]/ Munin i wsp. 2017 [61]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu czasu trwania przerw pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Xeomin®, na efektywność terapii, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p>	<p>Nie dotyczy. Uwzględniono 2 badania kliniczne, prawdopodobnie Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32] i Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37] do których nie podano referencji.</p>	<p>W obydwu badaniach Xeomin® stosowany był w dawce ≤400 jednostek, w odstępach czasu ≥12 tygodni. Ponad połowa podań (54,8%) była administrowana w tygodniu ≥14. Średni czas do ponownego podania wynosił 15.46 tygodni. U znacznego odsetka chorych (42,5%) kolejne podanie nastąpiło co najmniej raz w tygodniu ≥18. Z uwagi na różnorodność czasu trwania efektu terapeutycznego u chorych, podanie kolejnej dawki leku powinno</p>	<p>W opracowaniu nie podano danych bibliograficznych do zidentyfikowanych badań.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych



			być indywidualnie dobrane do potrzeb pacjenta.	
Kanovsky i wsp. 2016 [62]	<p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>		<p>Spośród iniekcji, 32,6% zastosowano w tygodniu ≥ 16., 19,6% w tygodniu ≥ 18., 11,5% w tygodniu ≥ 20. Średni\pmSD okres pomiędzy kolejnymi podaniami wynosił 15,46\pm4,63 tygodni.</p>	
Truong i wsp. 2011 [63]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności długotrwałego leczenia produktem leczniczym Xeomin®, w różnych wskazaniach.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej, kręcem karku i kurczem powiek.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>	<p>Nie dotyczy. Uwzględniono 3 badania kliniczne III fazy (po jednym w każdym wskazaniu), do których nie podano referencji. Opis badania wskazuje, że uwzględniono próbę kliniczną Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>	<p>W podwójnie zamaskowanym badaniu III fazy, oceniano 148 chorych, otrzymujących do 400 jednostek produktu leczniczego Xeomin® lub placebo. Badanie posiadało 69-tygodniowy okres fazy otwartej, w której chorzy otrzymali do 5 dodatkowych dawek Xeominu® w ≥ 12 tygodniowych odstępach (N=145). Istotny statystycznie odsetek pacjentów osiągnął ≥ 1-punktową poprawę w skali Ashwortha w 4 tygodnie po każdej iniekcji, w każdej z ocenianych grup mięśniowych (nadgarstka, palców, kciuka i przedramienia); $p < 0,0001$. Profil bezpieczeństwa terapii był korzystny.</p> <p>Podsumowując, skuteczność Xeominu® utrzymuje się podczas wielokrotnych podań, a lek jest dobrze tolerowany w długim okresie obserwacji.</p>	<p>W opracowaniu nie podano danych bibliograficznych do zidentyfikowanych badań, opis badania wskazuje, że uwzględniono próbę kliniczną Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>
Grafe i wsp. 2010 [64]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leczenia produktem leczniczym Xeomin® w różnych wskazaniach.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej, kręcem karku i kurczem powiek.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>	<p>Nie dotyczy. Uwzględniono 3 badania kliniczne III fazy (po jednym w każdym wskazaniu), do których nie podano referencji. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 6 badań klinicznych.</p>	<p>W badaniu dotyczącym leczenia spastyczności kończyny górnej skuteczność terapii jako dobrą lub bardzo dobrą raportowało 62% opiekunów w grupie leczonej Xeominem® względem 33% w grupie placebo. W badaniu dotyczącym leczenia pacjentów z kręcem karku wykazano porównywalną skuteczność toksyny botulinowej typu w postaci produktów leczniczych Botox® i Xeomin®. Autorzy analizy wskazują również na porównywalny profil bezpieczeństwa obydwu preparatów, raportowany w badaniach prowadzonych w populacji chorych z kręcem karku i spastycznością kończyny górnej. Podkreślono, że w populacji 84 000 chorych leczonych Xeominem® do czasu opublikowania abstraktu, nie wykazano nowych nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych, poza lokalnymi reakcjami alergicznymi.</p>	<p>W opracowaniu nie podano danych bibliograficznych do zidentyfikowanych badań.</p>
Munin i wsp. 2017 [65]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leczenia produktem leczniczym Xeomin®, w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>	<p>Nie dotyczy. Uwzględniono 2 badania kliniczne, prawdopodobnie Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32] i Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37] oraz fazy RCT tych badań, do których nie podano referencji.</p>	<p>Spulowana analiza 2 badań obejmowała 283 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xeomin® oraz 182 chorych przyjmujących placebo. Suma wyników zmiany względem wartości początkowej w 4. tygodniu w skali Ashwortha podczas fazy RCT wyniosła (średnia\pmSD): -3,23\pm2,55 w grupie badanej i -1,49\pm2,09 w grupie placebo. W fazie otwartej suma wyników wyniosła: -4,38\pm2,85; -4,87\pm3,05 i -5,03\pm3,02 podczas 1., 2. i 3 serii iniekcji. Odpowiedź na leczenie w skali DAS w głównym celu terapeutycznym wzrosła z 47,4% w grupie badanej w fazie RCT do 66,6% podczas 3. serii podań w fazie otwartej. Większe efekty terapeutyczne obserwowano w większych grupach mięśni.</p> <p>Zmniejszenie niesprawności pacjentów wiązało się z istotną statystycznie poprawą średniego wyniku oceny w skali CBS (ocena obciążenia opiekunów). Ocena obciążenia opiekunów uległa dalszej poprawie podczas wielokrotnych podań w fazie otwartej badań.</p>	<p>W opracowaniu nie podano danych bibliograficznych do zidentyfikowanych badań.</p>
Kanovsky i wsp. 2018 [66]	<p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>		<p>Zmniejszenie niesprawności pacjentów wiązało się z istotną statystycznie poprawą średniego wyniku oceny w skali CBS (ocena obciążenia opiekunów). Ocena obciążenia opiekunów uległa dalszej poprawie podczas wielokrotnych podań w fazie otwartej badań.</p>	
Kanovsky i wsp. 2013 [67]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leczenia produktem leczniczym</p>	<p>Nie dotyczy. Uwzględniono 2 badania kliniczne, prawdopodobnie Kanovsky i wsp.</p>	<p>W podwójnie zamaskowanym badaniu III fazy, oceniano chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, z następującą fazą</p>	<p>W opracowaniu nie podano danych bibliograficznych do</p>

	<p>Xeomin®, w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>	<p>2009 [1] i Barnes i wsp. 2010 [72], do których nie podano referencji.</p>	<p>otwartą, w której chorzy otrzymali do 5 kolejnych podań indobotuliny w okresie czasu do 69 tygodni. W drugim z badań, chorzy ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii otrzymywali jedną serię Xeominu® podawanego w różnych rozcieńczeniach. Ogółem do obydwu badań zrandomizowano 340 chorych. W obydwu badaniach raportowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali AS w poszczególnych grupach mięśniowych (54,3-68,5% w badaniu 1. i 62,2-74,4% w badaniu 2.) względem placebo oraz w skali DAS (45,2% w badaniu 1. i 57,6% w badaniu 2.). W obydwu badaniach większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego.</p>	<p>zidentyfikowanych badań.</p>
<p>Kagaya i wsp. 2018 [68]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia produktem leczniczym Xeomin®, w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej i dolnej u pacjentów japońskich.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej i dolnej.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> produkt leczniczy Xeomin®.</p>	<p>Nie dotyczy. Uwzględniono 2 badania kliniczne, w tym jedno dotyczące spastyczności kończyny górnej - prawdopodobnie Kanovsky i wsp. 2009 [1], do których nie podano referencji.</p>	<p>W badaniu dotyczącym spastyczności kończyny górnej uwzględniono 11 chorych. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego raportowano u 45,5% chorych. Do najczęstszych należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej: 27,3% oraz zasinienie w miejscu podania: 18,2% chorych. Nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia lub zgonu. Jedynym potencjalnym działaniem niepożądanym była słabość mięśni.</p>	

14.8. OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK

Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kanovsky i wsp. 2009 [1]-[5].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją uwzględniającą ośrodki w których przeprowadzono badanie. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Elovic i wsp. 2016 [6]-[11].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja blokowa z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych ze stratyfikacją uwzględniającą płeć. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Zastosowano utajnienie kodu randomizacji przy wykorzystaniu programu komputerowego RANCODE, version 3.6. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Lek i placebo podawano w takiej samej objętości, nie podano bardziej szczegółowych informacji na temat sposobu zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, podano liczbę osób wycofanych/ utraconych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Protokół leczenia został zmodyfikowany po zrandomizowaniu pierwszych 58 chorych do badania. Komentarz: podano wyniki dla populacji pacjentów po zmodyfikowaniu protokołu, jak również dla wszystkich chorych włączonych do badania, modyfikacja protokołu nie miała znaczącego wpływu na raportowane wyniki dla analizowanych punktów końcowych.

Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kaji i wsp. 2010 [12].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja blokowa. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest zastosowanie randomizacji blokowej.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Kod randomizacji był ukryty przez cały okres trwania badania. Komentarz: prawidłowa metoda ukrycia kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone jedynie w populacji azjatyckiej.

Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Brashear i wsp. 2002 [13].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę pacjentów, którzy przedwcześnie ukończyli badanie. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Meythaler i wsp. 2009 [14].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Interwencje przygotowywane przez niezależną pielęgniarkę według tablicy randomizacyjnej. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Nie podano bardziej szczegółowych informacji.

Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę pacjentów, którzy przedwcześnie ukończyli badanie. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w mało licznej grupie.

Tabela 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Simpson i wsp. 1996 [15].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Nie podano bardziej szczegółowych informacji.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę pacjentów, którzy przedwcześnie ukończyli badanie. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w mało licznej grupie.

Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Childers i wsp. 2004 [16].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja komputerowa. Komentarz: Prawidłowa metoda randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne i przygotowywane przez osobę niezwiązaną z badaniem.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie i uczestniczyli w badaniu przez 6 tygodni, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w umiarkowanie licznej grupie.

Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wolf i wsp. 2012 [17].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja metodą permutowanych bloków. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest zastosowanie randomizacji blokowej.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne i przygotowywane przez osobę niezwiązaną z badaniem.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w mało licznej grupie.

Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Gracies i wsp. 2015 [18]-[20].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komputerowo generowana lista randomizacyjna, randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych. Komentarz: Prawidłowa metoda randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Utajnienie kodu randomizacji z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne, zastosowano metodę podwójnego pozorowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali lek i uzyskali ocenę w 4. tygodniu w głównym punkcie końcowym.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hesse i wsp. 1998 [21].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.

Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano liczby i przyczyn przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w mało liczebnej grupie.

Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bakheit i wsp. 2001 [22].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Lista randomizacyjna, randomizacja blokowa. Komentarz: Randomizacja z ograniczeniem jakim jest randomizacja w blokach.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Lista randomizacyjna utajniona w centralnym ośrodku. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano liczby i przyczyn przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w umiarkowanie liczebnej grupie.

Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bakheit i wsp. 2000 [23].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: starano się aby w każdym ośrodku przynajmniej 1 osoba oceniająca wyniki nie znała przydziału do grup.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w umiarkowanie liczebnej grupie.

Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania McCrory i wsp. 2009 [24]-[25].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komputerowo generowana lista randomizacyjna. Komentarz: Prawidłowa metoda randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Interwencja/ placebo była zakodowana niezależnie w postaci numerów randomizacyjnych. Kod randomizacji został ujawniony dopiero po zakończeniu zbierania danych. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: osoby oceniające nie знаły przydziału do grup do momentu zakończenia badania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli lek.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Suputtitad i wsp. 2005 [26].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Tablica randomizacyjna. Komentarz: brak szczegółów dotyczących metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Nie podano bardziej szczegółowych informacji.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano liczby i przyczyn przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: badanie przeprowadzone w mało licznej grupie, randomizację do grupy stosującej Dysport® w dawce 1000 jednostek wstrzymano po przeprowadzeniu iniekcji u 5 z 15 planowanych pacjentów, ze względu na zbyt mocno nasiloną słabość ramienia w wyniku terapii.

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Baricich i wsp. 2017 [47].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Randomizacja komputerowa. Komentarz: Prawidłowa metoda randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Brak informacji. Komentarz: brak informacji o utajnieniu kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie pojedynczo zamaskowane. Komentarz: Nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu zamaskowania, badanie zamaskowane w odniesieniu do pacjentów.

Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego.	Badanie pojedynczo zamaskowane Komentarz: osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych znalazły przydział do grup.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Nie podano informacji czy wszyscy chorzy ukończyli badanie. Komentarz: Badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa, wyniki wskazują że wszyscy chorzy ukończyli badanie.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego.	Badanie dotyczące wyłącznie oceny bezpieczeństwa, niewielka liczebność próby, grupy skrzyżowane.

14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 76. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie Kanovsky i wsp. 2011 [29]-[32]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów

Tabela 77. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Marciniak i wsp. 2019 [33]-[37]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów

Tabela 78. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Fiore i wsp. 2012 [38]-[39]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)

Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów

Tabela 79. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Wissel i wsp. 2017 TOWER [48]-[50]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów

14.10. OCENA NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 80. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Badanie	
Referencja		Dressler i wsp. 2015 [28]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
		Nie	*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)	* (odmienną formę terapii)

Pytanie		Badanie	
Referencja		Dressler i wsp. 2015 [28]	
	metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanych (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.iri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 81. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Dong i wsp. 2017 [51]	Foley i wsp. 2013 [52]	Ghasemi i wsp. 2013 [53]	Lamb i wsp. 2016 [54]	Jost i wsp. 2015 [55]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Dong i wsp. 2017 [51]	Foley i wsp. 2013 [52]	Ghasemi i wsp. 2013 [53]	Lamb i wsp. 2016 [54]	Jost i wsp. 2015 [55]
	przeglądu.						
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględnio no jedynie badania nie-RCT	TAK	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Dong i wsp. 2017 [51]	Foley i wsp. 2013 [52]	Ghasemi i wsp. 2013 [53]	Lamb i wsp. 2016 [54]	Jost i wsp. 2015 [55]
	- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.						
	Dla badań nie-RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono no jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono no jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Dong i wsp. 2017 [51]	Foley i wsp. 2013 [52]	Ghasemi i wsp. 2013 [53]	Lamb i wsp. 2016 [54]	Jost i wsp. 2015 [55]
interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.						
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizi	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizi	Nie przeprowadzono meta-analizi	Nie przeprowadzono meta-analizi
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNE NISKA	KRYTYCZNE NISKA	KRYTYCZNE NISKA	KRYTYCZNE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Dong i wsp. 2017 [51]	Foley i wsp. 2013 [52]	Ghasemi i wsp. 2013 [53]	Lamb i wsp. 2016 [54]	Jost i wsp. 2015 [55]
	przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:						

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 82. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Kaku i wsp. [56]	Santamato i wsp. 2016 [57]	Zeuner i wsp. 2016 [58]	Chang i wsp. 2015 [46]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Kaku i wsp. [56]	Santamato i wsp. 2016 [57]	Zeuner i wsp. 2016 [58]	Chang i wsp. 2015 [46]
	<ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 					
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Kaku i wsp. [56]	Santamato i wsp. 2016 [57]	Zeuner i wsp. 2016 [58]	Chang i wsp. 2015 [46]
badan włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	jedynie badania nie-RCT				
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Kaku i wsp. [56]	Santamato i wsp. 2016 [57]	Zeuner i wsp. 2016 [58]	Chang i wsp. 2015 [46]
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Kaku i wsp. [56]	Santamato i wsp. 2016 [57]	Zeuner i wsp. 2016 [58]	Chang i wsp. 2015 [46]
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:					

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 83. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
AS (ang. <i>Ashworth scale</i>)	Skala Ashwortha służy do oceny napięcia mięśniowego. Jest to pięciostopniowa skala w której: 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego. 1 – oznacza niewielkie zwiększenie napięcia powodujące "przytrzymanie" podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia-wyprostu. 2 – oznacza bardziej zaznaczone ograniczenie zgięcia, ale kończyna prostuje się i zgina z łatwością. 3 – oznacza znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania. 4 – oznacza kończynę unieruchomioną w zgięciu lub w wyproście. Niższy wynik w skali Ashwortha oznacza mniejsze napięcie mięśniowe, wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego [375].
MAS (ang. <i>modified Ashworth scale</i>)	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) służy do oceny napięcia mięśniowego, w skali tej uwzględniono dodatkowy punkt w porównaniu do klasycznej skali Ashwortha, w związku z czym skala MAS jest skalą sześciostopniową. 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego. 1 – oznacza minimalne napięcie w końcowym zakresie ruchu. 1+ - oznacza nieznaczne zwiększenie napięcia mięśni wyczuwalne jako opór i zwolnienie w końcowej fazie ruchu. 2 – oznacza wzrost napięcia podczas całego ruchu, nie utrudniający ruchu. 3 - oznacza znaczne zwiększenie napięcia mięśni, ruch bierny utrudniony. 4 – oznacza kończynę unieruchomioną w zgięciu lub w wyproście. Niższy wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha oznacza mniejsze napięcie mięśniowe, wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego [376].
DAS (ang. <i>Disability Assessment Scale</i>)	Czterostopniowa skala służąca ocenie funkcjonalnej niesprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze. W skali tej oceniane są następujące domeny: <ul style="list-style-type: none"> • higiena ręki (zakres maceracji, owrzodzenia lub infekcji dłoni; czystość dłoni, łatwość czyszczenia, obcinanie paznokci; wpływ niepełnosprawności związanej z higieną na inne pola funkcjonowania), • unieranie się (zdolność do unierania się; wpływ niepełnosprawności związanej z ubieraniem się na inne aspekty funkcjonowania), • nieprawidłowe ułożenie kończyny (liczba nieprawidłowości w ułożeniu kończyny), • ból (intensywność bólu lub dyskomfortu związanego ze spastycznością kończyny głównej; wpływ na codzienne aktywności), gdzie: 0 – oznacza brak niesprawności, 1 – oznacza łagodną niesprawność, 2 – oznacza umiarkowaną niesprawność, 3 – oznacza ciężką niesprawność [377].
CBS (ang. <i>Carer Burden Scale</i>)	Skala służąca ocenie obciążenia opiekuna chorego. Składa się z 4 następujących elementów: mycie dłoni, obcinanie paznokci, ubieranie, mycie pod pachą. Trudności w wykonywaniu powyższych zadań oceniane są w 5-stopniowej skali Likerta (od brak trudności do zadanie niemożliwe do wykonania), gdzie ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Suma wyników podzielona przez liczbę elementów daje ostateczny wynik oceny, gdzie 0 oznacza brak obciążenia opiekuna, a 4 maksymalne obciążenie opiekuna [93].
GAS (ang. <i>Goal Attainment Scale</i>)	Skala GAS służy do ilościowej oceny, w jakim stopniu został osiągnięty zamierzony cel procesu terapii. Przed rozpoczęciem wdrażania programu leczenia, interdyscyplinarny zespół terapeutyczny uzgadnia wraz z pacjentem i/lub jego opiekunem indywidualny cel terapii, biorąc pod uwagę zarówno to, że może nie zostać on osiągnięty, jak i to, że poprawa stanu pacjenta może być większa niż wstępnie zakładano. W oryginalnej procedurze wykorzystania skali GAS cele terapii opisuje się <i>a priori</i> , używając pięciu stopni z zakresu od -2 do 2. Wartości -1 odpowiada aktualny, wyjściowy stan pacjenta (jest to zalecane i pomocne w ustaleniu wyniku wyjściowego skali). Gdy nie jest możliwe pogorszenie w zakresie stawianego celu, stan wyjściowy określany jest na -2. Wartości 0 odpowiada osiągnięciu oczekiwanego celu terapii. Wartość -2 opisuje poziom mniejszy niż zaplanowany, tzn. pogorszenie w stosunku do stanu wyjściowego. Wartościom +1 i +2 odpowiada większa i dużo większa poprawa stanu pacjenta w odniesieniu do zaplanowanego efektu terapii [379], [380].
SFS (ang. <i>Spasm Frequency Score</i>)	Skala służąca ocenie częstości skurczów mięśni w spastycznej kończynie. Wynik 0 oznacza brak skurczów, wynik 4 oznacza 10 lub więcej skurczów w ciągu dnia lub ciągły przykurcz [381].
EQ-5D (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>)	Kwestionariusz oceny jakości życia. Kwestionariusz EQ-5D obejmuje ocenę 5 domen: zdolność poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Wynik w każdej z domen określa się jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę [378].

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 84. Klasyfikacja doniesień naukowych *

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд 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</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 2. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [352].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wyników dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo	Błąd systematyczny raportowania wyników związany

Kategoria	Opis	Komentarz
	wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 85. Opis arkusza do oceny badań propektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [353].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były propektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 86. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [355].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; 	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niwymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p>	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	Nie przeprowadzono meta-analzy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej syntezy wyników?	<p style="text-align: center;"><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p style="text-align: center;"><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p style="text-align: center;"><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p style="text-align: center;"><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p style="text-align: center;"><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE
Kończowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 87. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Joanna Kryst, Katarzyna Śladowska.

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Cochrane Collaboration</i>		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)		
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych		
Niekompletne dane (utrata z badania)		
Wybiórcze raportowanie wyników		
Inne źródło błędu systematycznego		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z WYTYCZNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	XEOMIN® (TOKSYNA BOTULINY TYPU A) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ
Autorzy analizy klinicznej:	[REDAKTOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	29.05.2019

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) - badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) - badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Rozdz. 2.6, rozdz. 14.1.1 i 14.1.2.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4., rozdz. 14.12.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i 	Tak, rozdz. 2.3.

<ul style="list-style-type: none"> włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3, rozdz. 14.1.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, użyte operatory logiki Boole'a, użyte filtry, przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Rozdz. 14.1.3.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1. (J.K., K.Ś.)
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3., rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3., rozdz. 4.2.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja.
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.9.

<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8.2.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5., rozdz. 6. i rozdz. 14.6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja.
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMI) w sierpniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8., rozdz. 14.12.
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.6.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.6.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.6.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, 	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.6.

<p><i>liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</i></p>	
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<p><i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i></p>	Tak, rozdz. 5.
<p><i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i></p>	Nie dotyczy
<p><i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i></p>	Tak, rozdz. 5.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<p><i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i></p>	Tak, rozdz. 5.2. i 5.3.
<p><i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i></p>	Tak, rozdz. 5.2. i 5.3.
<p><i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i></p>	Tak, rozdz. 5.2. i 5.3.
<p><i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i></p>	Tak rozdz. 14.1.
<p><i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Tak rozdz. 2.9.
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	Tak, rozdz. 5.2. i 5.3.
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	Tak, rozdz. 5.2. i 5.3.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6. rozdz. 7.
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6. rozdz. 7.
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6. rozdz. 7.
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	Tak, rozdz. 7.
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez</i></p>	Tak, rozdz. 7.

<i>urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie dysponowano takimi materiałami.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5. i rozdz. 14.6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 14.5.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6. oraz 14.6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.6.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy mówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.

<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.