



**XEOMIN® (TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A) W LECZENIU
SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2019 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>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</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności w Centrum HTA</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	8
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	9
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	10
2.2. OBRAZ KLINICZNY.....	11
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA.....	12
2.4. ROZPOZNANIE I OCENA STANU KLINICZNEGO CHOREGO	13
2.5. EPIDEMIOLOGIA.....	14
2.6. METODY LECZENIA.....	16
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	19
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	23
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE.....	26
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH).....	26
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	28
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	29
6.1. OCENIANA INTERWENCJA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK AOTMiT	29
6.2. OCENIANA INTERWENCJA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI HTA	30
7. BIBLIOGRAFIA	33
8. SPIS TABEL.....	36
9. ANEKS	37
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO XEOMIN® [5].....	37
9.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT® [33].....	41
9.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX® [34].....	46
9.4. SKALA ASHWORTH A I ZMODYFIKOWANA SKALA ASHWORTH A.....	52
9.5. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI APD Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	53

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AS	ang. <i>Ashworth Scale</i> ; skala Ashwortha
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BONT	ang. <i>botulinum neurotoxin</i> ; Toksyna botulinowa
BONT-A	ang. <i>botulinum neurotoxin type A</i> ; Toksyna botulinowa 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 obciążenia opiekuna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAS	ang. <i>Disability Assessment Scale</i> ; skala oceny niepełnosprawności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykański Urząd ds. Leków i Produktów Spożywczych
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; niemiecka agencja oceny technologii medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IOZ	Instytut Ochrony Zdrowia
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna / produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
RCT	ang. <i>Randomized controlled trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
UE	Unia Europejska
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w odniesieniu do leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) którą stanowią dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. Szczegółowa charakterystyka populacji wynika z zapisów programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A) poprzez podanie w formie iniekcji domięśniowej zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Xeomin® [5] oraz zgodnie z proponowanym programem lekowym;

(C) komparator - interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu, która obejmuje stosowanie innych, refundowanych w ramach programu lekowego preparatów toksyny botulinowej, tj. produktów leczniczych Botox® i Dysport®;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu oceny skuteczności klinicznej: zmiana napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (ang. *Ashworth Scale*, AS) lub zmodyfikowanej skali Ashwortha (ang. *Modified Ashworth Scale*, 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 przynajmniej 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 oraz czas do wystąpienia efektu leczenia i czas do zaniku efektu leczenia, w subiektywnej ocenie pacjentów. W zakresie profilu bezpieczeństwa ocenianymi punktami końcowymi będzie ryzyko: poszczególnych zdarzeń niepożądanych (również ogółem, ciężkich, poważnych), poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (również ogółem, ciężkich, poważnych), wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Udar mózgu, według WHO (ang. *World Health Organization*, Światowej Organizacji Zdrowia) stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie [8]. Jednym z największych problemów terapeutycznych u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych. Spastyczność jest jednym z elementów szerokiego spektrum objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego; jest formą patologicznie wzmożonego napięcia mięśniowego, które wzrasta się podczas szybkiego rozciągnięcia mięśnia, z typowym początkowym silnym oporem i jego następczym przełamaniem (tzw. „objaw scyzorykowy”) [9]. Spastyczność poudarowa jest często przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w podstawowych czynnościach dnia

codziennego. Czynnikiem ryzyka rozwoju spastyczności są: młodszy wiek chorych, większy stopień nasilenia niedowładu, niedoczulica połowicza oraz krwotoczny charakter udaru.

Spastyczność rozwija się zazwyczaj w okresie 3 miesięcy od udaru [10]. Nieleczona spastyczność prowadzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych. Innym skutkiem spastyczności mogą być zaburzenia snu z powodu trudności w zmianie pozycji oraz bolesnych skurczy. Utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu chorego wpływają na pogorszenie samopoczucia pacjenta. Spastyczność poudarowa znacząco wpływa na jakość życia chorych oraz osób z ich najbliższego otoczenia. Schorzenie to jest nie tylko bolesne, ale również często związane z trudnościami w utrzymaniu codziennej higieny, co wymaga pomocy rodziny lub opiekunów [9].

Badanie stopnia spastyczności polega na kompleksowej ocenie i badaniu neurologicznym, ortopedycznym, fizjoterapeutycznym, z równoczesnym określeniem zakresu dziennej aktywności życiowej pacjenta przed specyficznym leczeniem i po jego zastosowaniu. Obejmuje ona badanie napięcia mięśniowego, ruchomości, siły, równowagi i wytrzymałości. W diagnostyce spastyczności dużą rolę odgrywa subiektywna ocena chorego oraz osób opiekujących się pacjentem. W celu wykrycia przyczyn deformacji stosować można badanie za pomocą elektromiografii. 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 [17], [10]. Inną skalą mogącą służyć ocenie funkcjonalnej niesprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze jest 4-stopniowa skala DAS, w ramach której oceniane są: higiena ręki, ubieranie się; nieprawidłowe ułożenie kończyny oraz ból [18].

W Polsce zachorowalność wynosi 147,2 na 100 000 osób [16]; medyczne powikłania ogólnoustrojowe po udarze dotyczyć mogą nawet 70% chorych. Funkcja kończyny górnej po udarze mózgu zaburzona jest u 70-80% pacjentów w ostrej fazie oraz u 40% pacjentów w fazie przewlekłej [16]. Częstość występowania porażenia spastycznego u osób po udarze mózgu szacuje się na 17-38%, według niektórych źródeł nawet powyżej 60% [16]. U większości pacjentów ze spastycznością, jej ciężkość zwiększała się z czasem. Badania wskazują, że spastyczność powodująca niesprawność rozwija się u od 4% do 20% pacjentów [10], [12]. Następstwa udaru mózgu, do których zalicza się spastyczność kończyny górnej wymagają zaangażowania osób trzecich, rodziny, obniżając jakość ich życia i stanowiąc obciążenie społeczne.

W oparciu o dane NFZ, dotyczące liczby chorych leczonych w programie lekowym B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oszacowano, że liczba pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu wymagająca podawania toksyny botulinowej typu A wynosi ok. 1 500-1 600 osób rocznie. Oszacowano, że w przypadku refundacji leku Xeomin stosowałyby go ok 270-290 osób rocznie [26].

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 oraz poprawa mobilności chorego; postępowanie w spastyczności zazwyczaj obejmuje terapię farmakologiczną oraz rehabilitację prowadzoną przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny [9]. Podstawą leczenia wszystkich pacjentów ze spastycznością mięśni, niezależnie od jej etiopatogenezy jest fizjoterapia [16].

Leczenie neurochirurgiczne w spastycznym porażeniu po udarze mózgu obejmuje interwencje w obrębie mięśni, nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego oraz mózgu. Stosowane są również interwencje chirurgiczne typowo ortopedyczne skupiające się na mechanicznym wydłużeniu przykurczonych mięśni oraz ścięgien lub ich transpozycji, przeprowadzaniu osteotomii korygujących oś kończyny, jak również wykonywaniu miotomii lub tendotomii opartych na przecięciu włókien mięśniowych lub ścięgienowych będącym ostatecznością w leczeniu odpornej i utrwalonej spastyczności [16].

Optymalne leczenie farmakoterapeutyczne dotyczyć powinno wykorzystania możliwie najmniejszych dawek leku o potencjalnie największej ich efektywności. W redukcji spastyczności u pacjentów po udarze mózgu stosowane są leki doustne takie jak:

baklofen, diazepam, tyzanidyna, dantrolen, klonidyna i gabapentyna. Szerokie zastosowanie w terapii spastyczności znalazła toksyna botulinowa typu A, aplikowana z powodzeniem w formie bezpośrednich iniekcji domięśniowych, która w większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności, w tym spastyczności po udarze mózgu. Terapia toksyną botulinową należy dziś do standardu w leczeniu powikłań ruchowych po udarze mózgu w Polsce. Wytyczne kliniczne polskich, europejskich i światowych grup ekspertów wskazują na ugruntowaną pozycję toksyny botulinowej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn, która oceniana jest jako skuteczny i bezpieczny lek [27], [28], [29], [30].

Obecnie w Polsce w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” dostępne są dwa preparaty zawierające toksynę botulinową A: Dysport® i Botox®. Biorąc pod uwagę: finansowanie w ramach programu lekowego, do którego planowane jest włączenie produktu leczniczego Xeomin®, istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, zalecenia światowych grup ekspertów dotyczące stosowania ww. preparatów w leczeniu spastyczności poudarowej, zawartość tej samej substancji czynnej (toksyny botulinowej typu A) charakteryzującej się takim samym mechanizmem działania oraz sposobem podania, ukierunkowane wskazanie rejestracyjne na zastosowanie wobec pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, zbliżony stopień zbieżności wskazań terapeutycznych, lokalne działanie preparatów toksyny botulinowej w porównaniu do działania ogólnoustrojowego leków antyspastycznych podawanych doustnie oraz rekomendację Rady Konsultacyjnej AOTM [11] jako odpowiedni komparator dla leku Xeomin® wybrano produkty lecznicze: Botox® i Dysport®.

Oceniana interwencja (Xeomin®) oraz komparatory (Botox® i Dysport®) były oceniane przez AOTMiT, otrzymując pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości. W uzasadnieniu stanowiska wskazywano na udowodnioną skuteczność terapeutyczną, poprawę funkcjonalności zadaniowej i jakości życia, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz wskazania z międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Większość światowych agencji HTA (PBAC, HAS oraz SMC) rekomenduje stosowanie leków: Xeomin®, Dysport® i Botox®. Negatywną rekomendację dla leku Xeomin przez kanadyjskie PBAC wyjaśniano brakiem pewności co do realnego wpływu na poprawę zdrowia pacjentów oraz niepewnościami dotyczącymi oceny kosztów [41]. Jako powody pozytywnych opinii wskazywano skuteczność w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn górnych w porównaniu do placebo. W przypadku leków, które nie były pierwszymi w kraju preparatami zawierającymi toksynę botulinową A mówiono o niemiejszej skuteczności w odniesieniu do dostępnych na rynku preparatów oraz o braku wpływu na budżet płatnika.

Podsumowanie

Terapia toksyną botulinową należy dziś do standardu w leczeniu powikłań ruchowych po udarze mózgu w Polsce. Publikacje naukowe i wytyczne kliniczne wskazują ją jako skuteczną metodę leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej. Brak refundacji ze środków publicznych leku Xeomin® ogranicza możliwości terapeutyczne leczenia pacjentów po udarze ze spastycznością kończyny górnej.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) zagadnień kontekstu klinicznego w odniesieniu do leku toksyny botulinowej typu A (produktu leczniczego Xeomin®) we wskazaniu do stosowania w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego B.57 - „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu a (ICD-10 I61, I63, I69)” [6]. Niniejsza analiza została przygotowana w odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2019 [7] do uzupełnienia braków we wniosku refundacyjnym poprzez dostarczanie analiz: klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej.

W analizie problemu decyzyjnego zostały uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Xeomin®) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczących produktów zawierających toksynę botulinową typu A w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. Szczegółowa charakterystyka populacji wynika z zapisów programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”, w ramach którego finansowany miałby być lek Xeomin® [6].

Do programu, w ramach którego podawany byłby lek Xeomin® kwalifikowaliby się pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:

- w wieku ≥ 18 roku życia,
- po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala,
- z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej.

Do programu nie kwalifikowaliby się pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno z poniższych:

- nasilone zaburzenia połykania lub zaburzenia oddechowe,
- ciąża,
- miastenia i zespół miasteniczny,
- objawy uogólnionego zakażenia,
- obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania.

Do kryteriów wykluczenia z programu należą:

- nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku,
- utrwalony przykurcz kończyny górnej lub zanik mięśni w porażonej kończynie,
- potwierdzenie miastenii lub zespołu miastenicznego,
- objawy uogólnionego zakażenia,
- ciężkie zaburzenia połykania i oddychania,
- ciąża lub karmienie piersią,
- wystąpienie stanu zapalnego w okolicy miejsca podania,
- wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku,
- wszczęcie pompy baklofenowej,
- przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowo- mięśniową (np. aminoglikozydy),
- powstanie oporności na lek,
- brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku,
- brak odpowiedzi na leczenie w dwóch kolejnych sesjach podania leku.

Szczegółowy opis kryteriów kwalifikacji pacjentów do stosowania wnioskowanej terapii został przedstawiony w treści programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” [6].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Udar mózgu, który według WHO (ang. *World Health Organization*, Światowej Organizacji Zdrowia) stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie, definiowany jest jako nagłe, ogniskowe, naczyniopochodne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, tj. mózgu, siatkówki lub rdzenia kręgowego. Warunkiem rozpoznania jest potwierdzenie obecności ogniska udarowego w badaniach neuroobrazowych lub utrzymywanie się objawów ogniskowych przez ponad dobę, przy wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń neurologicznych. Wyróżnia się udar niedokrwienny, stanowiący od 80% do 90% przypadków oraz udar krwotoczny [8].

Jednym z największych problemów terapeutycznych u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych, która towarzyszy wielu chorobom ośrodkowego układu nerwowego, nie tylko udarom mózgu, ale i mózgowemu porażeniu dziecięcemu, urazom czaszkowo-mózgowym i kręgosłupowo-rdzeniowym, stwardnieniu rozsianemu, nabytym lub uwarunkowanym genetycznie uszkodzeniom rdzenia kręgowego, chorobom neuronu ruchowego czy niedotlenieniu mózgu po reanimacji. Występuje również w przebiegu postępujących chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego takich jak: leukodystrofie, choroba Hallervordena-Spatza i choroba Huntingtona [9].

Spastyczność jest formą patologicznie wzmożonego napięcia mięśniowego, które wzrasta podczas szybkiego rozciągnięcia mięśnia, z typowym początkowym silnym oporem i jego następczym przełamaniem (tzw. „objaw scyzorykowy”). Spastyczność jest jednym z elementów szerokiego spektrum objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, do których należą przede wszystkim niedowład lub porażenie, wygórowanie odruchów ścięgnistych, klonusy, utrata precyzji i selektywności ruchów i patologiczne objawy piramidowe [10]. Zespół górnego neuronu powstaje w wyniku uszkodzenia zstępujących dróg ruchowych na poziomie kory ruchowej, pnia mózgu lub rdzenia kręgowego. Spastyczność ulega powolnej ewolucji w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia [9].

Spastyczność poudarowa jest często przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w podstawowych czynnościach dnia codziennego. Czynnikiem ryzyka rozwoju spastyczności są: młodszy wiek chorych, większy stopień nasilenia niedowładów, niedoczulica połowicza oraz krwotoczny charakter udaru. Spastyczność rozwija się zazwyczaj w okresie 3 miesięcy od udaru [10].

2.2. OBRAZ KLINICZNY

Wśród chorych po 6 miesiącach od przebytego udaru u 48% utrzymuje się niedowład połowiczny, 22% nie chodzi samodzielnie, 24–53% wymaga pomocy w czynnościach dnia codziennego, 12–18% ma zaburzenia mowy, zaś u 32% występują objawy depresji [11]. W 35% przypadków niedowładowi spowodowanemu udarem towarzyszy spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe, które może stanowić główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji [11].

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 [9]. Pacjenci ze spastycznością mają również pogorszone funkcje sensomotoryczne, ograniczoną ruchomość stawów i mniejszą wrażliwość na bodźce [12].

Do często obserwowanych objawów klinicznych spastyczności kończyny górnej należą: przywiedzenie i rotacja wewnętrzna w stawie ramiennym, zgięcie w stawie łokciowym, powodujące zgięcie całego przedramienia, obrót (pronacja) do wewnątrz przedramienia, zaciśnięcie ręki w pięść, zgięcie nadgarstka, zgięcie i przywiedzenie kciuka [13].

Spastyczność rozwija się zazwyczaj w okresie 3 miesięcy od udaru [10] i w ciągu w pierwszych 3 miesiącach od zachorowania perspektywy poprawy są największe [13]. Nieleczona spastyczność prowadzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych. Innym skutkiem spastyczności mogą być zaburzenia snu z powodu trudności w zmianie pozycji oraz bolesnych skurczy [9].

Utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu chorego wpływają na pogorszenie samopoczucia pacjenta. Spastyczność poudarowa znacząco wpływa na jakość życia chorych oraz osób z ich najbliższego otoczenia. Schorzenie to jest nie tylko bolesne, ale również często związane z trudnościami w utrzymaniu codziennej higieny, co wymaga pomocy rodziny lub opiekunów [9].

Spastyczność występuje najczęściej 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%), stawu skokowego (66%) i ramienia (58%) [14], [15]. Spastyczność w obrębie stawu ramiennego i wtórne podwichnięcia mogą być źródłem dotkliwego bólu. Zgięcie w stawie łokciowym i przywiedzenie kończyny górnej utrudniają codzienne czynności (np. ubieranie, mycie), zgięcie w stawie nadgarstkowym może być przyczyną zespołu cieśni nadgarstka, a zgięcie w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych, powodujące objaw zaciśniętej dłoni, utrudnia higienę ręki [11].

W zakresie kończyny górnej chorzy wolniej odzyskują sprawność niż w przypadku spastyczności kończyny dolnej. Jedynie około 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyny górnej [11].

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Spastyczność jest zaburzeniem ruchowym towarzyszącym różnym etiologicznie uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego, takim jak m.in. udary mózgu i rdzenia kręgowego, urazy, stwardnienie rozsiane i mózgowie porażenie dziecięce [10].

Spastyczność jest, obok dystonii i sztywności, jedną z form wzmożonego napięcia mięśniowego. Charakteryzuje się ona narastaniem napięcia mięśnia, zależnym od szybkości jego rozciągania, z objawem „scyzorykowym”, polegającym na narastaniu oporu do pewnego punktu, po którym napięcie mięśniowe maleje [9].

Patogeneza spastyczności jest złożona. Towarzyszy ona uszkodzeniu górnego neuronu ruchowego, ale wynika z uszkodzenia włókien towarzyszących drodze piramidowej, które pochodzą z pól pozapiramidowych, a także dróg kontrolujących napięcie mięśniowe modulujących czynność motoneuronów alfa i gamma w rogach przednich rdzenia. Brak tej kontroli powoduje uwolnienie odruchu na rozciąganie i zwiększenie pobudliwości motoneuronów gamma we wrzecionach mięśniowych, co powoduje wzrost napięcia mięśniowego. Oprócz komponentu neurogenego istotnym elementem spastyczności jest składowa biomechaniczna, wewnątrzmięśniowa. Związana jest ona z szybko postępującym skróceniem sarkomerów, włóknieniem, a nawet wapnieniem mięśni oraz atrofią, co prowadzi do rozwoju przykurczów [10].

Wśród mechanizmów powstawania spastyczności wymienia się: wypadnięcie funkcji interneuronów hamujących, co powoduje nadpobudliwość motoneuronów rdzenia (utrata kontroli przez ośrodki nadrdzeniowe); zmiany we właściwościach błon motoneuronów alfa powodujące ich nadmierną nadpobudliwość (z powodu „odcięcia” kontroli od górnego motoneuronu) i tworzenie na ich powierzchni nowych licznych zakończeń; wewnętrzne, mechaniczne właściwości mięśni, prowadzące do rozwoju trwałych przykurczów [9].

Duże, europejskie badanie populacyjne [16] wskazuje, że wśród czynników ryzyka wystąpienia udaru, najpoważniejszym i występującym najczęściej jest nadciśnienie tętnicze stwierdzone u 66% chorych (w Polsce 76%). Pozostałe, czynniki ryzyka, to: palenie tytoniu dotyczące 22% (w Polsce 32%), migotanie przedsionków u 21% (w Polsce 25%), cukrzyca wykryta u 16% pacjentów (w Polsce 11%), przebyte zawały serca u 12% (w Polsce 11%) oraz wcześniejsze przejściowe ataki niedokrwienne.

Czynnikami ryzyka rozwoju spastyczności są: młodszy wiek chorych, większy stopień nasilenia niedowładu, niedoczulica połowicza, krwotoczny charakter udaru [10].

2.4. ROZPOZNANIE I OCENA STANU KLINICZNEGO CHOREGO

Ocena stopnia spastyczności polega na określeniu, które mięśnie lub grupy mięśni są nadaktywne, co nie jest proste, gdyż wiele mięśni może zaburzać ruchomość stawu, a nie wszystkie mięśnie potencjalnie powodujące deformacje są spastyczne. Badanie stopnia spastyczności polega na kompleksowej ocenie i badaniu neurologicznym, ortopedycznym, fizjoterapeutycznym, z równoczesnym określeniem zakresu dziennej aktywności życiowej pacjenta przed specyficznym leczeniem i po jego zastosowaniu. Obejmuje ona badanie napięcia mięśniowego, ruchomości, siły, równowagi i wytrzymałości. W diagnozie spastyczności dużą rolę odgrywa subiektywna ocena chorego oraz osób opiekujących się pacjentem. W celu wykrycia przyczyn deformacji stosować można badanie za pomocą elektromiografii z diagnostycznym blokowaniem przy użyciu miejscowych środków znieczulających [13].

Nie ma doskonałych metod czy skal oceny spastyczności. Większość powszechnie stosowanych skal ma zbyt globalny charakter, aby zachować czułość w ocenie różnicy po lokalnym obniżeniu napięcia mięśniowego za pomocą toksyny botulinowej A [10]. 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, a 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” [17].

W skali Ashwortha niższy wynik oznacza mniejsze napięcie mięśniowe: wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego; 1 – oznacza niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia-wyrostru; 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 [17].

Zmodyfikowana skala Ashwortha MAS jest skalą sześciostopniową, gdzie 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. Wskazaniem do stosowania toksyny botulinowej A jest zwykle punktacja równa lub wyższa od 2. Zmodyfikowana skala Ashwortha jest nadal powszechnie stosowana i jej prostota pozwala na łatwe i szybkie komunikowanie się między lekarzami czy fizjoterapeutami [10], [54].

Skala Ashwortha i zmodyfikowana skala Aswortha zostały szczegółowo opisane w aneksie do niniejszego opracowania, w rozdziale 9.2.

Inną skalą mogącą służyć ocenie funkcjonalnej niesprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze jest 4-stopniowa skala DAS (ang. *Disability Assessment Scale*), w ramach której oceniane są następujące domeny: higiena ręki (zakres maceracji, owrzodzenia lub infekcji dłoni; czystość dłoni, łatwość czyszczenia, obcinanie paznokci; wpływ niepełnosprawności związanej z higieną na inne pola funkcjonowania); ubieranie się (zdolność do ubierania się; wpływ niepełnosprawności związanej z ubieraniem się na inne aspekty funkcjonowania); nieprawidłowe ułożenie kończyny (liczba nieprawidłowości w ułożeniu kończyny) oraz ból (intensywność bólu lub dyskomfortu związanego ze spastycznością kończyny głównej; wpływ na codzienne aktywności). W skali tej 0 oznacza brak niesprawności, a 3 – ciężką niesprawność [18].

2.5. EPIDEMIOLOGIA

Udary mózgu stanowią według WHO drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie i trzecią najczęstszą przyczynę niepełnosprawności [19].

Dane z badania przeprowadzonego na ponad milionowej grupie chorych w ramach Europejskiego Projektu Rejestracyjnego Udarów, do udziału w którym zakwalifikowano 6 ośrodków z krajów europejskich (w tym Polski) wskazują, że przedział wiekowy 75–84 lat cechuje się największą zapadalnością i dotyczy prawie 33% osób (w Polsce 30,4%). Wykazano, iż średnia roczna zachorowalność na udary w populacji europejskiej dotyczy 101,2 osoby na 100 000, z czego największa liczba odnotowana została na Litwie rzędu 239,3 na 100 000, a najmniejsza we Włoszech - 101,2 na 100 000 osób. W Polsce zachorowalność wynosi 147,2 na 100 000 osób [16].

W Polsce co roku na udar zapada od 60 do 70 tysięcy osób, [11], [13]. W badaniu PolSenior przeprowadzonym w Polsce wśród osób starszych (55-59 oraz 65 i więcej lat), 7,8% osób zadeklarowało, że przeżyło udar mózgu. W badaniu tym wykazano, że wraz z wiekiem odsetek osób z przebytym udarem był coraz wyższy. 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 [8], [20].

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+ [8]. W badaniu ankietowym zrealizowanym w 2014 roku w Polsce, 2% respondentów w wieku 15 lat lub więcej zadeklarowało, iż w ciągu ostatnich 12 miesięcy przebyło udar mózgu (wylew krwi do mózgu, zator mózgowy) lub ponosiło 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%) [8].

Medyczne powikłania ogólnoustrojowe po udarze dotyczyć mogą nawet 70% chorych z obecnym co najmniej jednym zdarzeniem i obejmują najczęściej: depresję (56,6%), ból o podłożu mięśniowo-szkieletowym (28%), infekcje układu moczowego (17,8%), zapalenie płuc (4,2%), powikłania sercowo-naczyniowe (4,2%), upadki (4,2%), krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (3,2%), drgawki (2,5%) oraz odleżyny (1,7%). Funkcja kończyny górnej po udarze mózgu zaburzona jest u 70-80% pacjentów w ostrej fazie oraz u 40% pacjentów w fazie przewlekłej [16].

Dane literaturowe wskazują, że aż 12 milionów ludzi na całym świecie cierpi z powodu spastyczności, a częstość występowania porażenia spastycznego u osób po udarze mózgu szacuje się na 17–38%, według niektórych źródeł nawet powyżej 60% [16]. Dane literaturowe wskazują, że po upływie 3 miesięcy od wystąpienia udaru 33% doświadcza spastyczności [21]. Szacuje się, że spastyczność kończyny górnej u pacjentów w okresie 6 miesięcy od przebytego udaru dotyczy od 23% do 38% osób [12].

Badanie oceniające częstość występowania spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze wykazało, że objawia się ona u 25% pacjentów w ciągu 3 dni po udarze, a w ciągu 12 miesięcy po udarze - u 46% [12]. Inne badania dotyczące wystąpienia spastyczności po 12 miesiącach od wystąpienia udaru mózgu wskazują na niższe odsetki: 38% [22], 36% [23], 25% [24] lub nawet 18% [25]. Różnice pomiędzy wynikami poszczególnych badań wynikać mogą zarówno z heterogenności populacji pod względem etiologii udaru, jak również oceny spastyczności według różnych skal oceny napięcia mięśniowego.

U większości pacjentów ze spastycznością, jej ciężkość zwiększała się z czasem. Badania wskazują, że spastyczność powodująca niesprawność rozwija się u od 4% do 13% [12] lub nawet 20% pacjentów [10].

Następstwa udaru mózgu, do których zalicza się spastyczność kończyny górnej wymagają zaangażowania osób trzecich, rodziny, obniżając jakość ich życia i stanowiąc obciążenie społeczne. Zestawienie z badań obejmujące łącznie grupę 7 710 chorych wykazało, w półrocznym odstępie od momentu wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu u 45% status funkcjonalny uzależniony jest od pomocy drugiej osoby, a tylko u 33% pacjentów określany jest jako niezależny (aż 23% chorych zmarło w trakcie badania) [16].

Ocenę liczebności populacji, do której adresowane jest leczenie lekiem Xeomin® dokonano w oparciu o dane NFZ, dotyczące liczby chorych leczonych w programie lekowym B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” w latach 2016-2018. Szczegóły obliczeń zostały przedstawione w Analizie wpływu na budżet dołączonej do złożonego wniosku [26]. W ramach wariantów skrajnych uwzględniono opcjonalne warianty prognozowania. Na podstawie przeprowadzonych prognoz ustalono, że liczba pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu wymagająca podawania toksyny botulinowej typu A wyniesie: 1 590 (1 339 - 1 879) w roku 1. i 1 574 (1 260 - 1 980) w 2. roku.

Liczebność populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji została określona przy uwzględnieniu odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii wśród preparatów toksyny botulinowej typu A pod postacią fiołki zawierającej 100 jednostek. Do obliczenia wartości najbardziej prawdopodobnej wykorzystano dane z 2018 roku (25,5%), a do oszacowania wartości skrajnych dane z poprzednich lat (24,8% - wariant min. i 33,2% - wariant maks.). Obliczono, że liczba chorych na spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu leczona lekiem Xeomin® w przypadku jego refundacji wyniesie: 271 (201 - 448) w 1. roku oraz 287 (201 - 508) w 2. roku. Szczegóły obliczeń zostały przedstawione w Analizie wpływu na budżet dołączonej do złożonego wniosku [26].

2.6. METODY LECZENIA

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 oraz poprawa mobilności chorego [9].

Metody zmniejszania spastyczności, oprócz działań zmierzających do eliminacji bodźców bólowych, (takich jak: zaopatrzenie odleżyn, usunięcie wrosniętych paznokci, leczenie owrzodzeń na skórze i ewentualnych złamań), powinny uwzględniać leczenie infekcji, zapaść, lęku, ustabilizowanie temperatury otoczenia, dbałość o odpowiednie ułożenie pacjenta i dobór właściwych ortez, a także stosowanie w razie potrzeby wspomaganie farmakologicznego lub operacyjnego [10].

Leczenie spastyczności jest leczeniem objawowym. Zazwyczaj składa się z terapii farmakologicznej oraz rehabilitacji prowadzonej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny [9]. W leczeniu spastyczności stosowane są 4 różne opcje terapeutyczne: leczenie chirurgiczne, zabiegi fizykalne, farmakoterapia ogólnoustrojowa oraz farmakoterapia lokalna powodująca denerwację. Wybór konkretnego postępowania terapeutycznego powinien być indywidualnie dostosowany do pacjenta, a terapia spastyczności wymaga zazwyczaj multidyscyplinarnego leczenia [10], [27].

Terapia fizykalna

Podstawą leczenia wszystkich pacjentów ze spastycznością mięśni, niezależnie od jej etiopatogenezy jest fizjoterapia, która oparta jest o metody konwencjonalne oraz metody specjalistyczne oparte na działaniach neurostymulujących i neuromodulujących. Istnieje szerokie spektrum możliwości fizjoterapeutycznych zorientowanych na poprawę funkcji kończyn, uzyskanej dzięki redukcji spastyczności mięśniowej. Różnorodne i specjalistyczne metody bazują na zastosowaniu szeroko rozumianego treningu sensomotorycznego i aktywizacji ruchowej, aplikacji stymulujących bodźców fizykalnych elektrycznych, magnetycznych i mechanicznych, czy też wspomaganie całego procesu z użyciem urządzeń elektronicznych, elektrofizjologicznych oraz technicznych [16].

Zabiegi fizykalne stanowią podstawę w łagodzeniu objawów spastyczności poprzez redukcję napięcia mięśniowego, zachowanie lub poprawę zakresu ruchów i mobilności, wzmacnianie siły mięśni i koordynację oraz poprawiając samopoczucie chorego. Do tej formy terapii zalicza się: konwencjonalną rehabilitację, techniki „ułatwiania” (np. proprioceptywne nerwowo-mięśniowe ułatwianie - torowanie, które przywraca poprzez znaczące wykorzystanie ruchu utraconą funkcję ruchową organizmu), techniki biofeedbacku, elektryczną stymulację oraz ortezy. Powyższe metody fizykalne pomagają utrzymać mięśnie w odpowiednim napięciu i ułatwiają wykonywanie codziennych zajęć poprzez regularność zabiegów. Dobór leczenia jest indywidualny dla każdego pacjenta [16].

Leczenie chirurgiczne spastyczności

Leczenie neurochirurgiczne w spastycznym porażeniu po udarze mózgu obejmuje interwencje w obrębie mięśni, nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego oraz mózgu. Procedury chirurgiczne ukierunkowane są w głównej mierze na kompensację w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, prowadząc do poprawy stanu funkcjonalnego chorych, szczególnie gdy wcześniej stosowane leczenie zachowawcze nie przyniosło oczekiwanych efektów [16].

W skład procedur inwazyjnych, mających na celu likwidację bolesnych przykurczów mięśni, eliminację

deformacji stawowych i pozycjonowanie kończyn w bardziej funkcjonalnych ułożeniach, wchodzą m.in.: rizotomia tylna (przecięcie wybranych grzbietowych korzeni nerwowych rdzenia kręgowego w celu odzyskania równowagi pomiędzy obwodami łuku odruchowego), selektywna obwodowa neurektomia (przecięcie wyselekcjonowanych pęczków nerwowych z poszczególnych nerwów ruchowych celem ograniczenia nadpobudliwości włókien porażonego mięśnia) oraz selektywna rdzeniowa kordektomia (ablacyjna metoda poprzecznego uszkodzenia wybranych struktur rdzenia) [16].

Stosowane są również interwencje chirurgiczne typowo ortopedyczne skupiające się na mechanicznym wydłużeniu przykurczonych mięśni oraz ścięgien lub ich transpozycji, przeprowadzaniu osteotomii korygujących oś kończyny, jak również wykonywaniu miotomii lub tendotomii opartych na przecięciu włókien mięśniowych lub ścięgowych będącym ostatecznością w leczeniu odpornej i utrwalonej spastyczności [16].

Leczenie farmakologiczne

Pierwszorzędne znaczenie w leczeniu spastyczności poudarowej ma fizjoterapia, a leczenie farmakologiczne należy uznać za komplementarne i ułatwiające proces fizjoterapii. Nie ma jednak wypracowanego standardu postępowania [10].

Optymalne leczenie farmakoterapeutyczne dotyczyć powinno wykorzystania możliwie najmniejszych dawek leku o potencjalnie największej ich efektywności. W redukcji spastyczności u pacjentów po udarze mózgu stosowane są leki doustne takie jak: baklofen, diazepam, tyzanidyna, dantrolen, klonidyna i gabapentyna [53]. Bezpieczniejsze dawki baklofenu mogą być także dostarczane dokanałowo, a właściwie do wnętrza przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego, z wykorzystaniem w tym celu pomp infuzyjnych, które to implantowane są podskórnie w okolicę powłok brzusznych pacjenta. W przeszłości często wykorzystywano także iniekcje miejscowe przy użyciu środków neurolytycznych blokujących przewodnictwo nerwów obwodowych, takich jak roztwór fenolu lub alkoholu, ale obecnie częściej stosowane są leki opracowane na bazie kannabinoidów [16].

Szerokie zastosowanie w terapii spastyczności znalazła toksyna botulinowa typu A, aplikowana z powodzeniem w formie bezpośrednich iniekcji domięśniowych, która w większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności, w tym spastyczności po udarze mózgu [27], [28], [29], [30]. Jest od ponad 20 lat uznana i w zasadzie jedyną skuteczną metodą leczenia farmakologicznego dystonii ogniskowych. Jej mechanizm działania to tak zwana chemiczna denerwacja, która polega na zablokowaniu uwalniania acetylocholinę do szczeliny synaptycznej w złączy nerwowo-mięśniowym. Po internalizacji do części presynaptycznej toksyna uszkadza kompleks białek SNARE (ang. *soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor-attachment*

protein receptor), które biorą udział w uwalnianiu acetylocholiny z zakończeń presynaptycznych, co skutkuje zmniejszeniem napięcia mięśnia [10]. Terapia toksyną botulinową należy dziś do standardu w leczeniu powikłań ruchowych po udarze mózgu w Polsce [28].

Obecnie w Polsce w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” dostępne są 2 preparaty zawierające toksynę botulinową A: Dysport® i Botox®. Brak wskazywanego w publikacjach naukowych i wytycznych leku Xeomin (m.in. [28], [29]) ogranicza możliwości terapeutyczne leczenia pacjentów po udarze ze spastycznością kończyny górnej.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną) mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania różnych strategii terapeutycznych w odniesieniu do terapii poudarowej spastyczności kończyn górnych. Jednakże polskie, europejskie i światowe grupy klinicyстів wydały zalecenia dotyczące zastosowanie toksyny botulinowej typu A w powyższym schorzeniu. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Analiza Problemu Decyzyjnego.



Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia poudarowej spastyczności toksyną botulinową typu A

Kraj/ Region, rok	Organizacja	Zalecenia
Polska, 2018	Interdyscyplinarna grupa ekspertów [28]	<ol style="list-style-type: none"> Należy zaznaczyć, że zarówno mięśnie, których wstrzykiwanie jest zalecane, jak i dawki toksyny botulinowej są związane wyłącznie z profilem przeprowadzonych badań klinicznych, który się zmieniał przez wiele lat. W codziennej praktyce klinicznej zakresy mięśni do podania leku (wszystkie preparaty) powinny wynikać z indywidualnych potrzeb pacjenta (specyficzny wzorzec spastyczności), przy zachowaniu całkowitej, bezpiecznej dawki leku Dawki poszczególnych preparatów toksyny botulinowej wyraża się w jednostkach, ale ich siła działania jest określana na podstawie indywidualnych dla każdego producenta procedur, dlatego dawek tych nie można bezpośrednio porównywać. W leczeniu spastyczności kończyny górnej i dolnej należy stosować dawki zalecane przez producenta w charakterystyce produktu leczniczego W większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów toksyna botulinowa (BoNT) jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności. Spastyczność zarówno po udarze mózgu, jak i po urazach ośrodkowego układu nerwowego czy w stwardnieniu rozsianym ma podobny patomechanizm. Autorzy rekomendują zatem stosowanie BoNT we wszystkich powyższych wskazaniach. Autorzy rekomendują stosowanie BoNT także w przypadku bólu towarzyszącego spastyczności. Toksynę botulinową w leczeniu spastyczności należy podawać tak długo, jak długo pacjent odnosi wymierne korzyści z tego leczenia. Cele terapii powinny być ustalane indywidualnie z chorym i jego opiekunem, a także z prowadzącym usprawnianie fizjoterapeutą W poszczególnych przypadkach możliwe i zalecane jest prowadzenie kompleksowej terapii toksyną botulinową podawaną jednocześnie do kończyn górnej i dolnej Leczenie toksyną botulinową (BoNT) w spastyczności u dorosłych jest bezpieczne nawet większymi dawkami leku niż stosowane w badaniach klinicznych, które dotyczyły tylko wybiórczo kończyny górnej lub dolnej. Według zaleceń grup ekspertów w zarejestrowanych wskazaniach dla kończyn górnej i dolnej (dotyczy preparatów Botox®, Dysport®) rekomendowane dawki maksymalne nie powinny przekraczać odpowiednio 600 j. (Botox®) i 1500 j. (Dysport®). W przypadku łączenia obu programów u jednego chorego wymienione dawki należy uznać za maksymalne w czasie jednej sesji podania leku. W przypadku preparatu Xeomin® (rejestracja tylko dla kończyny górnej) bezpieczna dawka całkowita nie powinna przekraczać 800 j. Podczas stosowania większych dawek BoNT należy pamiętać o czynnikach modyfikujących dawkę, takich jak: masa ciała, masa mięśni, płeć, zaburzenia oddychania, zaburzenia połykania. Zaleca się podawanie toksyny botulinowej (szczególnie w mięśnie trudno dostępne) z towarzyszeniem technik umożliwiających monitorowanie precyzji podania, jak ultrasonografia czy stymulacja elektryczna. Zalecenie intensywnej rehabilitacji (głównie kinezyterapii) po wykonaniu iniekcji toksyny botulinowej (BoNT) ma szczególne znaczenie u chorych z krótko trwającą spastycznością oraz rokujących poprawę funkcjonalną. U chorych z wieloletnią spastycznością, gdy nie oczekuje się poprawy funkcjonalnej, zakres rehabilitacji powinno się ustalać indywidualnie i instruuować chorego w zakresie wykonywania ćwiczeń w warunkach domowych. Kierowanie chorego na rehabilitację po kolejnych iniekcjach BoNT powinno być zindywidualizowane i zależeć od decyzji lekarza prowadzącego terapię w ramach programu lekowego. Jak dotąd nie ustalono jednego, obowiązującego schematu postępowania usprawniającego.
Wielka Brytania 2018	Royal College of Physicians [27]	<p>Celem leczenia toksyną botulinową jest: łagodzenie bólu, redukcja niezmiernych ruchów (np. spazmów), zapobieganie przykurczom i deformacjom i usprawnienie ruchowej kończyn. Wskazują, że większość dowodów naukowych dotyczy redukcji spastyczności za pomocą toksyny botulinowej. Toksyna botulinowa typu A (BoNT-A) jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem spastyczności kończyn górnych i dolnych, powodując zarówno bierne, jak i aktywne korzyści funkcjonalne. Leczenie spastyczności powinno być prowadzone przez interdyscyplinarny zespół, a nie przez pojedynczych klinicystów pracujących indywidualnie. Przed podaniem BoNT-A zespół musi upewnić się, że: rozwiązano wszystkie możliwe do usunięcia czynniki obciążające, wprowadzono odpowiedni program ćwiczeń fizycznych oraz że planowany jest odpowiedni program skoordynowanego leczenia. Toksyna botulinowa typu A może być podawana jedynie przez doświadczonych klinicystów. W celu osiągnięcia najlepszego efektu podawanie BoNT-A powinno być częścią terapii obejmującej również leczenie rehabilitacyjne. Klinicyści muszą być świadomi, że różne BoNT-A mają odmienne schematy podawania. Po dokonaniu iniekcji powinna zostać dokonana ocena efektów, która powinna być ustandaryzowana, w celu możliwości porównania poszczególnych terapii. Dalsze badania powinny skupić się na kompleksowej interwencji, tj. uwzględnić interwencje fizyczne</p>

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Analiza Problemu Decyzyjnego.



USA 2016	American Academy of Neurology [29]	<p>Podawanie leku Dysport® (wiarygodność danych klasy I), preparatu Xeomin® (wiarygodność danych klasy I) oraz preparatu Botox® (wiarygodność danych klas I i II) jest bezpieczne i efektywne w zmniejszeniu ogniskowej spastyczności oraz poprawie funkcjonalności biernej w kończynie górnej (siła zaleceń A).</p> <p>Zważywszy na bezpieczeństwo i skuteczność, zarówno preparat Dysport® (wiarygodność danych klasy I), jak i Botox® (wiarygodność danych klasy I) mogą być stosowane w leczeniu spastyczności kończyny dolnej (siła zaleceń A). Dostępne dane są jednak niewystarczające, by określić skuteczność wszystkich preparatów toksyny botulinowej w przywracaniu funkcji u dorosłych ze spastycznością kończyn górnej i dolnej.</p> <p>Jak dotąd, nie ma przekonujących dowodów, aby określić wyższość jednej z technik wspomagających lokalizację wybranych mięśni (USG, stymulacja elektryczna) nad identyfikacją mięśni na podstawie punktów anatomicznych.</p>
Europa 2009	Grupa europejskich klinicystów [30]	<p>Wyniki badań klinicznych, z których 12 dotyczyło kończyny górnej, 7 dolnej, 2 zarówno dolnej, jak i górnej oraz w oparciu o jedną meta-analizę, wskazują jednoznacznie na skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności dorosłych, będącej wynikiem nabytego udaru mózgu. Szczególnie dobre wyniki są uzyskiwane w przypadku połączenia toksyny botulinowej A z terapią fizykalną. Eksperti podkreślają różny sposób produkcji poszczególnych leków z grupy toksyny botulinowej, co prowadzi do różnej siły działania „jednostek” poszczególnych preparatów. Jednocześnie dawka, rozcieńczenie leku i miejsce podania powinno być indywidualnie dobrane dla każdego pacjenta. Preparaty toksyny botulinowej typu A charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, potencjalnym zagrożeniem związanym z ich stosowaniem jest migracja toksyny z miejsca podania do otaczających tkanek.</p>

Spośród zidentyfikowanych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej najważniejsze, tj. najbardziej aktualne i dotyczące polskich realiów są *Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A [28]*. Wskazują one na ugruntowaną pozycję toksyny botulinowej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn, którą przedstawiają jako skuteczny i bezpieczny lek. Wskazują równocześnie, że rejestracja dotyczy jedynie kończyny górnej, a bezpieczna dawka całkowita nie powinna przekraczać 800 j. Bezpośrednio do leku Xeomin® odnoszą się również wytyczne AAN (ang. *American Academy of Neurology*) [29], które na podstawie danych o wiarygodności klasy I wskazują, że stosowanie tego leku jest bezpieczne i efektywne w zmniejszeniu ogniskowej spastyczności oraz poprawie funkcjonalności biernej w kończynie górnej (siła zaleceń A).

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Interwencję wnioskowaną stanowi stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A) w formie iniekcji domięśniowej zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Xeomin® [5] oraz proponowanym programem lekowym „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu a (ICD-10 I61, I63, I69)” [6].

Produkt leczniczy Xeomin® jest w Polsce dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań domięśniowych (50, 100 lub 200 jednostek). Należy do grupy farmakoterapeutycznej o kodzie ATC: M03AX01 - Inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo. Szczegółowe informacje na temat produktu leczniczego Xeomin® znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 9.1).

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Xeomin® wskazany jest do stosowania w terapii: objawowego leczenia kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) i spastyczności kończyny górnej u dorosłych [5]. Wnioskowane wskazanie refundacyjne, którego dotyczy niniejsza analiza jest ograniczeniem wskazania rejestracyjnego jedynie do leczenia spastyczności kończyny górnej u dorosłych po udarze mózgu, co wynika z zapisów programu lekowego.

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. Lek Xeomin® był objęty refundacją ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu a (ICD-10 I61, I63, I69)” od 1 listopada 2014 r. do 31 grudnia 2018 r., ale obecnie lek ten we wnioskowanym wskazaniu nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce [31]. Niniejsza analiza jest częścią wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu a (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Produkt leczniczy Xeomin® jest obecnie finansowany w Polsce w ramach innego programu lekowego – „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)” [31].

Toksyna botulinowa od wielu lat należy do arsenału metod terapeutycznych w neurologii. W wielu krajach na świecie terapia ta weszła na stałe do strategii kompleksowego usprawniania chorych po udarze mózgu i od niemal 20 lat jest powszechnie wykorzystywana w leczeniu poudarowej spastyczności

kończyny górnej. W Polsce jest w tym wskazaniu dostępna w ramach programu lekowego od 2014 r. [10]. Jej stosowanie, jako standardu leczenia powikłań ruchowych po udarze mózgu zaleca m.in. interdyscyplinarna grupa polskich ekspertów w swoich rekomendacjach wydanych w roku 2018 [28].

Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe w sposób zależny od wielkości podanej dawki. Mechanizm działania leku polega na zablokowaniu uwalniania acetylocholino do szczeliny synaptycznej w złączu nerwowo-mięśniowym. Neurotoksyna botulinowa typu A poprzez hamowanie uwalniania acetylocholino blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowomięśniowego. Zakończenia nerwowe płytek nerwowomięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje tzw. odnerwienie chemiczne, tj. brak wydzielania neuroprzekaźnika do płytek ruchowych [5]. 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, co wymaga kolejnego podania leku [5].

Maksymalna zalecana dawka całkowita leku Xeomin® wynosi 500 jednostek. Lek ten podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego:

- mięsień zginacz promieniowy nadgarstka: 25- 100 j.,
- mięsień zginacz łokciowy nadgarstka: 20-100 j.,
- mięsień zginacz powierzchowny palców: 40- 100 j.,
- mięsień zginacz głęboki palców: 25-100 j.,
- mięsień ramiennie-promieniowy: 25-100 j.,
- mięsień dwugłowy ramienia: 50- 200 j.,
- mięsień ramienny: 25-100 j.,
- mięsień nawrotny czworoboczny: 10-50 j.,
- mięsień nawrotny obły: 25-75 j.,
- mięsień zginacz długi kciuka: 10-50 j.,
- mięsień przywodziciel kciuka: 5-30 j.,
- mięsień zginacz krótki kciuka / mięsień przeciwstawiacz kciuka: 5-30 j.;
- mięsień naramienny - część obojczykowa: 20-150 j.;
- mięsień najszerszy grzbietu: 25-150 j.;
- mięsień piersiowy większy: 20-200 j.;
- mięsień podłopatkowy: 15-100 j.;
- mięsień obły większy 20-100 j. [6]

Leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat. O liczbie podań, jaką otrzyma pacjent, decyduje lekarz prowadzący. Liczba podań leku zależy od uzyskania przez pacjenta dobrej odpowiedzi na leczenie, która będzie weryfikowana podczas wizyt kontrolnych [6].

Częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta, ale nie może być częstsze niż 3 razy w ciągu roku ani częstsze niż co 12 tygodni. W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii, stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii [6].

Czas stosowania leku Xeomin® w ramach programu lekowego powinien określić lekarz prowadzący leczenie pacjenta, jednak maksymalny czas leczenia w ramach programu nie może być dłuższy niż dwa lata. W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłok [6].

Szczegółowe informacje dotyczące: postaci, dawkowania, schematu oraz okresu podawania leku Xeomin® znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego [5] przedstawionej w Aneksie do niniejszego opracowania oraz w opisie wnioskowanego programu lekowego [6].

Lek Xeomin® nie jest lekiem biorównoważnym do obecnie refundowanych innych leków zawierających substancję czynną toksynę botulinową typu A, czyli leków Botox® i Dysport® [32]. Leki te różnią się zakresem możliwych do wstrzyknięć mięśni [5], [10], [33], [34]. Brak refundacji leku Xeomin w ramach programu lekowego oznacza ograniczenie możliwości terapeutycznych i w konsekwencji gorzej dobrane terapie i mniejszą skuteczność leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej, tj. produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botuliny typu A), brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności również: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danych leków. Wybór komparatorów jest zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2016 [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Obecnie pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej w Polsce leczeni są w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”. W ramach tego programu finansowane są 2 preparaty toksyny botuliny typu A: Dysport® oraz Botox® [31]. Wniosek, którego częścią jest niniejsza analiza, dotyczy uwzględnienia również leku Xeomin® jako opcji terapeutycznej stosowanej w ramach ww. programu lekowego.

Leki Xeomin®, Botox® oraz Dysport® wykazują szereg podobieństw [5], [33], [34]. Przede wszystkim zawierają tę samą substancję czynną, tj. toksynę botulinową typu A, która charakteryzuje się tym

samym mechanizmem działania, polegającym na blokowaniu transmisji cholinergicznej w płycie nerwowo-mięśniowej. Zakres wskazań leków nie jest identyczny, ale każdy z nich wskazany jest w: leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze (Botox®: ogniskowa spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze, Dysport®: spastyczność ogniskowa kończyn górnych), w leczeniu kurczu powiek oraz kurczowego kręczy szyi/karku, tzn. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach leku Xeomin®. Podobne są również przeciwwskazania do ich stosowania, obejmujące głównie nietolerancję leku i składników pomocniczych oraz infekcje w miejscu planowanego wstrzyknięcia. Wszystkie 3 preparaty dostępne są w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i podawane są w postaci iniekcji domięśniowych. Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości brak jest również istotnych różnic w skuteczności między różnymi preparatami toksyny botulinowej [11].

Nie są to jednak leki generyczne. Mają one różną masę cząsteczkową, zależną od białek towarzyszących, różne substancje pomocnicze oraz różną zawartość albuminy ludzkiej. Do tej pory nie oznaczono ilości aktywnych cząsteczek biologicznych toksyny botulinowej w jednostkach poszczególnych produktów. Nie są to więc leki równoważne farmaceutycznie ani biorównoważne [32]. Nie istnieje również konsensus w kwestii jednolitego przelicznika dawek powyższych preparatów. Każdy produkt leczniczy charakteryzuje się też odmiennym sposobem dawkowania [5], [33], [34].

Biorąc pod uwagę:

- finansowanie w ramach programu lekowego, do którego planowane jest włączenie produktu leczniczego Xeomin®,
- istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, uwzględniającą stosowanie preparatów toksyny botuliny typu A w powyższym wskazaniu,
- zalecenia światowych grup ekspertów dotyczące stosowania ww. preparatów w leczeniu spastyczności poudarowej,
- zawartość tej samej substancji czynnej (toksyny botuliny typu A) charakteryzującej się takim samym mechanizmem działania oraz sposobem podania,
- ukierunkowane wskazanie rejestracyjne na zastosowanie wobec pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- zbliżony stopień zbieżności wskazań terapeutycznych dla powyższych preparatów,
- lokalne działanie preparatów toksyny botulinowej w porównaniu do działania ogólnoustrojowego leków antyspastycznych podawanych doustnie,
- rekomendację Rady Konsultacyjnej AOTM, dotyczącą finansowania preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ [11],

jako odpowiedni komparator dla leku Xeomin® wybrano produkty lecznicze Botox® i Dysport®.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W analizowanym wskazaniu poszukiwanymi punktami końcowymi w zakresie skuteczności klinicznej, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- zmiana napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (ang. *Ashworth Scale*, AS) lub zmodyfikowanej skali Ashwortha (ang. *Modified Ashworth Scale*, 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.

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa ocenianymi punktami końcowymi będzie ryzyko:

- poszczególnych zdarzeń niepożądanych (również ogółem, ciężkich, poważnych),
- poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (również ogółem, ciężkich, poważnych),
- wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu,
- zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że analizowane 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.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK AOTMiT

Xeomin®

Produkt leczniczy Xeomin® w rozważanym wskazaniu był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 23 czerwca 2014 r. Zarówno Prezes AOTMiT [35] jak i Rada Przejrzystości [36] uznali za zasadne objęcie refundacją lek Xeomin® w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego. W uzasadnieniu zarówno Prezes jak i Rada wskazują na udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania toksyny botulinowej. Powołują się na międzynarodowe wytyczne kliniczne dopuszczają toksynę botulinową, jako opcję terapeutyczną w rozważanym wskazaniu. Zaznaczają też, że z powodu nieistotnej różnicy w skuteczności refundacja powinna odbywać się w ramach wspólnej grupy limitowej dla wszystkich toksyn botulinowych.

Inne toksyny botulinowe

Obie toksyny botulinowe, które zostały uznane jako komparator dla leku Xeomin® w rozważanym wskazaniu, tj. Botox® i Dysport®, były również przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w latach 2009, 2013 i 2014.

Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w uchwale z dnia 30 marca 2009 [11] roku wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ i jednocześnie rekomendowała niefinansowanie jej ze środków publicznych w tym wskazaniu, w ramach wykazu leków refundowanych. W uzasadnieniu wskazano, że dowody naukowe potwierdzają efektywność kliniczną obydwu preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w redukcji spastyczności kończyny górnej oraz korzystny profil bezpieczeństwa, ale ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt terapii, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Wskazano też na brak dowodów na przewagę w efektywności klinicznej jednego z analizowanych preparatów.

We wrześniu 2013 r. lek Dysport® został pozytywnie zaopiniowany przez Radę Przejrzystości [37] oraz Prezesa AOTMiT [38] do stosowania w ramach programu lekowego. Pozytywne stanowisko Rady oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT z września 2013 r. dotycząca finansowania leku Dysport® ze środków

publicznych uzasadniona została jego udowodnioną skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W maju 2014 r. lek Botox® również został pozytywnie zaopiniowany przez Radę Przejrzystości [39] oraz Prezesa AOTMiT [40] do stosowania w ramach programu lekowego. W uzasadnieniu stanowiska wskazano na udowodnioną skuteczność terapeutyczną oraz poprawę funkcjonalności zadaniowej oraz jakości życia w zakresie funkcjonowania. W uzasadnieniu rekomendacji Prezesa, oprócz udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa wskazano również na międzynarodowe wytyczne kliniczne, które dopuszczają toksynę botulinową, jako opcję terapeutyczną, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI HTA

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – produktu leczniczego Xeomin® (toksyny botulinowej typu A) oraz zidentyfikowanych komparatorów (produktów leczniczych Botox® i Dysport®) stosowanych w poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Tabela 2. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji HTA (sierpień 2019 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja: Xeomin	Negatywna rekomendacja [41] <i>Komentarz:</i> Brak bezpośredniego porównania z lekiem Botox; poprawa vs. placebo tylko w skali Ashworth, która ma niepewny wpływ na funkcjonalność terapii; brak oceny jakości życia; niepewna ocena kosztów terapii	Grudzień 2009
	Komparator: Dysport	Pozytywna rekomendacja [42] <i>Komentarz:</i> Statystycznie istotna poprawa w skali Ashworth vs. placebo, brak możliwości porównania względem innych toksyn botulinowych A Dotyczy wskazania: spastyczność kończyny górnej	Październik 2017
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja: Xeomin	Pozytywna rekomendacja [43] <i>Komentarz:</i> nie mniejsza skuteczność niż Botox w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn, nie generuje dodatkowych kosztów dla płatnika	Lipiec 2014
	Komparator: Dysport	Pozytywna rekomendacja [44] <i>Komentarz:</i> akceptowalny stosunek kosztów do efektywności w porównaniu do placebo. Ograniczenie do stosowania po niepowodzeniu leczenia standardowego lub w połączeniu z terapią fizykalną	Listopad 2007
	Komparator: Botox	Pozytywna rekomendacja [45] <i>Komentarz:</i> Ograniczenie do stosowania po niepowodzeniu leczenia standardowego lub w połączeniu z terapią fizykalną	Lipiec 2008

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja: Xeomin	Pozytywna rekomendacja [46] <i>Komentarz:</i> dla rozważanej grupy pacjentów stanowi alternatywę terapeutyczną względem innych leków zawierających toksynę botulinową A.	Wrzesień 2011
	Komparator: Dysport	Pozytywna rekomendacja [47] <i>Komentarz:</i> powoduje miejscowe zmniejszenie napięcia mięśniowego u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze i może poprawić sprawność pacjenta po 16 tygodniach. Nie traci skuteczności po wielokrotnym podawaniu i nie powoduje nowych zdarzeń niepożądanych.	Grudzień 2012
		Negatywna rekomendacja [48] <i>Komentarz:</i> niewielka liczba pacjentów włączonych do prób klinicznych, umiarkowane korzyści z zastosowanej terapii wykazane w badaniach oraz brak przewagi analizowanej terapii w ocenie kosztów	Luty 2007
	Komparator: Botox	Pozytywna rekomendacja [49] <i>Komentarz:</i> w znacznie lepsze niż placebo w zakresie oceny niepełnosprawności, a skuteczność utrzymywała się po wielu iniekcjach	Luty 2011
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja: Xeomin	Pozytywna rekomendacja [50] <i>Komentarz:</i> znacząca korzyść zdrowotna, ale stosunek skuteczności do bezpieczeństwa jest ograniczony	Marzec 2011
	Komparator: Dysport	Pozytywna rekomendacja [51] <i>Komentarz:</i> znacząca korzyść zdrowotna, ale stosunek skuteczności do bezpieczeństwa jest ograniczony	Wrzesień 2006
	Komparator: Botox	Pozytywna rekomendacja [52] <i>Komentarz:</i> znacząca korzyść zdrowotna, ale stosunek skuteczności do bezpieczeństwa jest ograniczony	Wrzesień 2006

Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania ocenianego leku (Xeomin®) oraz jego komparatorów (Dysport®, Botox®) odnaleziono na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych: kanadyjskiej CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), australijskiej PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), szkockiej SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) oraz francuskiej HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*). Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla toksyny botulinowej we wskazaniu spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu wydanych przez inne agencje oceny technologii medycznych, takie jak: brytyjską agencję NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*), irlandzką NCPE (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*), walijską AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) i niemiecką G-BA (niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*).

Rekomendacje wydane przez PBAC, HAS oraz SMC rekomendują stosowanie wszystkich ocenianych leków zawierających toksynę botulinową A, tj. leków: Xeomin®, Dysport® i Botox®. Jako powody

pozytywnych opinii wskazywano skuteczność w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn górnych w porównaniu do placebo [44]. W przypadku leków, które nie były pierwszymi w kraju preparatami zawierającymi toksynę botulinową A mówiono o nie mniejszej skuteczności w odniesieniu do dostępnych na rynku preparatów oraz o braku wpływu na budżet płatnika [43]. Pozytywna rekomendacja SMC dla leku Dysport z 2012 r. [47] poprzedzona była negatywną rekomendacją z 2007 r. [48], w której wskazywano na ograniczenie wiarygodności badań klinicznych oraz aspekty kosztowe. Negatywną rekomendacją dla leku Xeomin przez kanadyjskie PBAC wyjaśniano brakiem pewności co do realnego wpływu na poprawę zdrowia pacjentów oraz niepewnościami dotyczącymi oceny kosztów [41].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (sierpień 2019 r.).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (sierpień 2019 r.).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 roku.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin®.
- [6] Program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej Typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”
- [7] Wezwanie przez Ministra Zdrowia do uzupełnienia braków we wniosku refundacyjnym przez dostarczenie analiz HTA dla leku Xeomin, Warszawa, 10.4.2019 r.
- [8] Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Udary mózgu – rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie. Warszawa 2016. ISBN 978-83-944863-3-4
- [9] Kmieć T. Spastyczność – leczenie farmakologiczne. Opieka paliatywna nad dziećmi 2008. Tom XVI
- [10] Sławek J. Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności kończyny górnej. Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 190–201
- [11] Rada Konsultacyjna AOTM. Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu
- [12] 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;93:884Y896.
- [13] Sławek J, Bogucki A, Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze mózgu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2004; suplement 2 (18): 59-64
- [14] Mirek E, Opoka K, Kozioł K. Analiza efektów programu usprawniającego kończynę górną pacjentów po przebyłym niedokrwiennym udarze mózgu leczonych toksyną botulinową. *Rehabilitacja Medyczna (Med Rehabil)* 2017, Tom 21, Nr 3, 14-22
- [15] Wissel J, Schelosky L, Scott J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol* (2010) 257:1067–1072
- [16] Dymarek R, Ptaszkowski K, Słupska L. Leczenie poudarowej spastyczności z uwzględnieniem wybranych metod fizjoterapeutycznych i usprawniania kontroli motorycznej – przegląd aktualnych dowodów naukowych. *Wiadomości Lekarskie* 2017, tom LXX, nr 2 cz II
- [17] Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *The practitioner* 1964. No 1150 Vol 192. April 1964
- [18] 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.
- [19] Johnson W, Onuma O, Owolabi M. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016;94:634-634A
- [20] Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. Polsenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012
- [21] Zwolińska J, Drużbicki M, Perenc L, Kwolek A. Propozycja metody oceny kontroli motorycznej ręki u pacjentów z niedowładem spastycznym po udarze mózgu. *Postępy Rehabilitacji* (3), 55 – 70, 2017
- [22] Watkins C, Leathley M, Gregson J. i wsp. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical Rehabilitation* 2002; 16: 515–522
- [23] Leathley M, Gregson J, Moore A. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months *Clinical Rehabilitation* 2004; 18:438

- [24] Moura R, Fukujima M, Aguiar A. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(4):1029-1036
- [25] Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology* 2008;15:533–539
- [26] Holko P, Śladowska K, Kawalec P. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowej typu A) w leczeniu spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA 2019
- [27] Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines 2018
- [28] Sławek J, Koziowski D, Dec-Ćwiek M. Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyeczności toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2018; 14 (2): 47–59
- [29] Simpson D, Hallett M, Eric J. i wsp. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86:1818–1826
- [30] Wissel J, Ward A, Erztgaard P. i wsp. European consensus table on the use of botulinum toxin type a in adult spasticity *J Rehabil Med* 2009; 41: 13–25
- [31] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
- [32] Bebak P. Preparaty toksyny botulinowej typu A podobieństwa, różnice, kontrowersje. *Medycyna Estetyczna* 2015, Nr 2/2015
- [33] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport®
- [34] Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox®
- [35] Rekomendacja nr 152/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeomin 100 jednostek LD50 proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile, stosowanego w ramach programu lekowego "Leczenie spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69)"
- [36] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 187/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Xeomin (toksyna botulinowa typu A) (kod EAN: 5909990643950) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”
- [37] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), kod EAN: 5909990729227, we wskazaniu: leczenie spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)
- [38] Rekomendacja nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 500 j.m., w ramach programu lekowego - leczenie spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69)
- [39] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A) (kod EAN: 5909990674817) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”
- [40] Rekomendacja nr 118/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox, toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiołkę, fiołka z proszkiem, we wskazaniu leczenie spastyeczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69) w ramach programu lekowego
- [41] CADTH; Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health. CDEC Final Recommendation Clostridium Botulinum Neurotoxin Type A, Free From Complexing Proteins (Xeomin – Merz Pharma Canada Ltd.) Grudzień 2009
- [42] CADTH; Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health. CDEC Final Recommendation AbobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic — Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.). Październik 2017

-
- [43] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - INCOBOTULINUMTOXIN A, powder for solution for injection, 100LD50units, Xeomin®. Lipiec 2014
- [44] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex, lyophilised powder for I.M. injection, 500 units/vial, Dysport®. Listopad 2007
- [45] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Botulinum toxin type a purified neurotoxin complex, Lyophilised powder for I.M. injection 100 units vial, Botox®. Lipiec 2008
- [46] SMC; Scottish Medicines Consortium. botulinum toxin type A, 50 and 100 LD₅₀ units powder for solution for injection (Xeomin®), No: 731/11 Wrzesień 2011
- [47] SMC; Scottish Medicines Consortium. Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 300 units and 500 units (Dysport®) SMC No. 353/07 Grudzień 2012
- [48] SMC; Scottish Medicines Consortium. clostridium botulinum type A toxin, 500 unit injection (Dysport®) No. 353/07 Luty 2007
- [49] SMC; Scottish Medicines Consortium. botulinum toxin type A 50 unit, 100 unit and 200 unit powder for solution for injection (Botox®) SMC No. (80/03) Luty 2011
- [50] HAS; Haute Autorité de Santé. A Vis Sur Les Médicaments. Xeomin. Marzec 2011.
- [51] HAS; Haute Autorité de Santé. A Vis Sur Les Médicaments. Dysport. Wrzesień 2006.
- [52] HAS; Haute Autorité de Santé. A Vis Sur Les Médicaments. Botox. Wrzesień 2006.
- [53] Kuo C-L, Hu G-C. Post-stroke spasticity: A Review of Epiemiology, Pathophysiology and Treatments. International Journal of Gerontology 2018, 12: 280-284
- [54] Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. Brain Inj 2013, Early Online: 1–13

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia poudarowej spastyczności toksyną botulinową typu A.....	20
Tabela 2. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji HTA (sierpień 2019 rok).	30
Tabela 3. Opis skali Ashwortha i zmodyfikowanej skali Ashwortha.	52

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO XEOMIN® [5]

Nazwa Produktu Leczniczego

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A).

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

50, 100 lub 200 jednostek.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo,
kod ATC: M03AX01

Mechanizm działania:

Mechanizm działania neurotoksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można opisać jako proces składający się z czterech następujących po sobie etapów:

- wiązanie: łańcuch ciężki neurotoksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznych;
- internalizacja: skurcz błony komórkowej zakończenia nerwowego i wchłonięcie toksyny do zakończenia nerwowego (endocytoza);
- translokacja: koniec aminowy łańcucha ciężkiego neurotoksyny tworzy por w błonie pęcherzyka, wiązanie dwusiarczkowe ulega rozszczepieniu i łańcuch lekki neurotoksyny przechodzi przez por do cytozolu;
- działanie: po uwolnieniu, lekki łańcuch z wysoką swoistością, rozszczepia docelowe białko (SNAP 25), które odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu acetylocholin.

Pełna odbudowa czynności płytki nerwowo-mięśniowej/przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym, na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xeomin jest stosowany do objawowego leczenia kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) i spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania

Xeomin® może być podawany jedynie przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i niezbędnym doświadczeniem w stosowaniu toksyny botulinowej typu A. Optymalna dawka, częstość podawania i liczba miejsc wstrzyknięcia do leczonego mięśnia powinny zostać określone przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawkę należy zwiększać stopniowo.

Z uwagi na różnice w oznaczaniu mocy, jednostki dawkowania produktu leczniczego Xeomin® nie mogą być traktowane jako równoważne z jednostkami uznanymi dla innych produktów zawierających toksynę botulinową typu A.

Kurcz powiek

Zalecana dawka początkowa to 1,25 do 2,5 jednostek na jedno miejsce wstrzyknięcia. Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 jednostek na jedno oko. Dawka całkowita nie powinna przekraczać 100 jednostek co 12 tygodni. Odstępy czasowe pomiędzy zabiegami należy określić na podstawie rzeczywistych wskazań klinicznych dla danego pacjenta.

Rozpoczęcie działania produktu jest obserwowane średnio w ciągu czterech dni po wstrzyknięciu.

Działanie produktu Xeomin® utrzymuje się zazwyczaj około 3-4 miesięcy. Może jednak utrzymywać się znacznie krócej lub dłużej. W razie potrzeby leczenie można powtarzać. Jeżeli dawka początkowa okaże się niewystarczająca, można ją zwiększyć maksymalnie dwukrotnie podczas kolejnego podania produktu. Wydaje się jednak, że wstrzykiwanie więcej niż 5,0 jednostek w jedno miejsce nie przynosi dodatkowych korzyści.

Kurczowy kręcz szyi

Dawka produktu Xeomin® w leczeniu kurczowego kręczu szyi powinna być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta w zależności od ustawienia głowy i szyi, umiejscowienia możliwego bólu, przerostu mięśni, masy ciała i odpowiedzi na leczenie. W pierwszym cyklu leczenia nie należy wstrzykiwać więcej niż 200 jednostek, z możliwością wprowadzenia zmian w kolejnych cyklach, na podstawie odpowiedzi na leczenie. W każdej jednej sesji całkowita dawka nie powinna przekraczać 300 jednostek. Nie należy podawać więcej niż 50 jednostek w każde jedno miejsce wstrzyknięcia.

Rozpoczęcie działania produktu jest obserwowane średnio w ciągu siedmiu dni po wstrzyknięciu. Działanie leku Xeomin® utrzymuje się zazwyczaj około 3-4 miesiące, ale może utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Nie zaleca się powtarzania zabiegów w odstępach czasu krótszych niż 10 tygodni. Odstępy czasowe pomiędzy zabiegami należy określić na podstawie rzeczywistych wskazań klinicznych dla danego pacjenta.

Dokładną dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenia spastyczności i obecności miejscowego osłabienia mięśni.

Zalecane dawki lecznicze na mięsień przedstawione są szczegółowo w Charakterystyce produktu leczniczego Xeomin® [5]. Całkowita dawka stosowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej w czasie jednej sesji leczenia nie powinna przekraczać 500 jednostek i nie należy podawać więcej, niż 250 jednostek do mięśni ramienia.

Szczegółowe informacje na temat dawkowania oraz sposobu podawania leku ocenianego leku przedstawiono w Charakterystyce produktu leczniczego Xeomin® [5].

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.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek 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.

Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Zwiększona dawka neurotoksyny botulinowej typu A może wywołać wyraźne porażenie nerwowomięśniowe 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.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być medycznie monitorowany pod kątem objawów nadmiernego osłabienia lub paraliżu mięśni. Może wystąpić konieczność leczenia objawowego. W przypadku porażenia mięśni oddechowych może wystąpić konieczność wspomagania oddychania.

Specjalne ostrzeżenia/ Działania niepożądane

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Xeomin® oraz działania/zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie stosowania preparatu zostały szczegółowo

opisane w dokumencie Analiza kliniczna opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Niemcy

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 18468
XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 14529
XEOMIN, 2000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 23378

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07/07/2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/04/2017

XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/03/2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/08/2013

XEOMIN, 2000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/08/2016

9.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO DYSPORT® [33]

Nazwa Produktu Leczniczego

Dysport® (toksyna botulinowa typu A).

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

300 lub 500 jednostek (j.).

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo,

kod ATC: M03AX01

Mechanizm działania:

Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholiny. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholiny. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.

Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płycie ruchowej i powodując porażenie mięśni. Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową. U zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.

Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania leku Dysport® są:

- leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych,
- kurczowy kręć szyi u dorosłych,
- kurcz powiek u dorosłych,
- połowiczny kurcz twarzy u dorosłych,
- spastyczność ogniskowa kończyn (dolnych i górnych) u dorosłych oraz

- nadmierna potliwość pach.

Dawkowanie i sposób podawania

Dysport® powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy. Jednostki produktu leczniczego Dysport® są swoiste dla tego produktu i nie są tożsame z jednostkami innych produktów zawierających toksynę botulinową.

W leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych i dolnych stosuje się roztwór zawierający 100, 200 lub 500 jednostek produktu leczniczego Dysport® w jednym mililitrze, który otrzymuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 0,9% (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań, Dysport podaje się we wstrzyknięciach domięśniowych do określonych wyżej mięśni

W leczeniu spastyczności ogniskowej kończyny górnej dawkowanie w pierwszej sesji i w kolejnych sesjach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta w zależności od wielkości, liczby i położenia objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) wcześniejszego wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A. W badaniach klinicznych dawki po 500 i 1000 jednostek podzielono pomiędzy wybrane mięśnie, w określonych sesjach leczenia zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej:

- Mięsień zginacz nadgarstka promieniowy: 100–200 j.
- Mięsień zginacz nadgarstka łokciowy: 100–200 j.
- Mięsień zginacz głęboki palców: 100–200 j.
- Mięsień zginacz powierzchowny palców: 100–200 j.
- Mięsień zginacz długi kciuka: 100–200 j.
- Mięsień przywodziciel kciuka: 25–50 j.
- Mięsień ramienny: 200–400 j.
- Mięsień ramiennie-promieniowy: 100–200 j.
- Mięsień dwugłowy ramienia: 200–400 j.
- Mięsień nawrotny obły: 100–200 j.
- Mięsień trójgłowy ramienia: 150–300 j.
- Mięsień piersiowy większy: 150–300 j.
- Mięsień podłopatkowy: 150–300 j.
- Mięsień najszerszy grzbietu: 150–300 j.

W jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu. Pomimo, iż dokładne miejsca wstrzyknięcia można ustalać palpacyjnie, zalecane jest stosowanie technik wspomagających

wstrzyknięcia, np. elektromiografię, stymulację elektryczną lub obrazowanie metodą USG, pozwalających na precyzyjne określenie miejsca wstrzyknięcia.

Leczenie produktem Dysport® należy powtórzyć, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, ale nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych powtórzono leczenie pomiędzy 12 a 16 tygodniem, jednak u niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej, tj. 20 tygodni. Stopień i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia. Poprawy klinicznej należy spodziewać się tydzień po podaniu produktu.

Jeśli w trakcie jednej sesji leczenia istnieje potrzeba podania produktu zarówno w mięśnie kończyny górnej jak i dolnej, dawkę produktu Dysport® należy odpowiednio dostosować do potrzeb pacjenta, pamiętając o tym, że dawka całkowita nie powinna przekraczać 1 500 jednostek.

Szczegółowy opis dawkowania leku Dysport® dla innych wskazań, tj. w leczeniu objawowym spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych, w kurczowym kręczy szyi, obustronnym kurczu powiek i połowicznym kurczu twarzy, nadmiernej potliwości pach, spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dorosłych przedstawione zostały w Charakterystyce produktu leczniczego Dysport® [33].

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dysport® jest przeciwwskazany u osób ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników tego produktu

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieje potencjalne ryzyko miejscowego osłabienia mięśni lub zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem tego produktu, które może czasowo ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Przedawkowanie

Podanie zbyt dużych dawek może spowodować wystąpienie głębokiego porażenia nerwowomięśniowego odległych grup mięśniowych. Przedawkowanie może prowadzić do zwiększenia ryzyka przeniknięcia neurotoksyny do krwiobiegu i może spowodować powikłania takie jak doustne zatrucie (np. zaburzenie połykania i dysfonia). W przypadku podania nadmiernych dawek powodujących wystąpienie zaburzeń mięśni oddechowych, może być wymagane zastosowanie oddechu wspomaganego. Nie ma żadnej swoistej odtrutki; pewne korzyści może przynieść podanie antytoksyny, zalecane jest też zastosowanie

ogólnego leczenia podtrzymującego. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza w zakresie wszelkich objawów nadmiernego osłabienia lub paralizu mięśni. W razie potrzeby należy włączyć leczenie objawowe.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić z opóźnieniem. W sytuacji przypadkowego zakłucia lub połknięcia, pacjent powinien pozostawać pod kilkutygodniową obserwacją lekarza pod kątem wystąpienia wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych osłabienia lub porażenia mięśni.

Specjalne ostrzeżenia/ Działania niepożądane

U około 25% pacjentów leczonych produktem Dysport® w badaniach klinicznych z powodu wskazań takich jak kurcz powiek, połowiczny kurcz twarzy, kurczowy kręcz szyi, spastyczność związana z porażeniem mózgowym lub udarem oraz nadmierna potliwość pach wystąpiło zdarzenie niepożądane.

Do ogólnych zdarzeń niepożądanych należały: nerwoból z zanikiem mięśni (>1/10000), świąd (>1/1000, <1/100), wysypka (>1/10000) oraz częste (>1/100) zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, takie jak: astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia.

Wśród zdarzeń niepożądanych swoistych dla spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dorosłych często (>1/100) występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, tj. reakcje w miejscu podania (w tym ból, rumień oraz obrzęk), astenia, zmęczenie i choroby grypopodobne oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej takie jak: osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyny. Niezbyt często (>1/1000, <1/100) występowała dysfagia.

Wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Dysport® przedstawione są w jego Charakterystyce produktu leczniczego [33].

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Dysport 300j. – 21303
Dysport 500j. – R/7292

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Dysport 300 j.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2013

Data przedłużenia pozwolenia: 31.07.2018

Dysport 500j.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.1997

Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014

9.3. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BOTOX® [34]

Nazwa Produktu Leczniczego

Botox® (toksyna botulinowa typu A).

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka zawiera:

kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (900 kD), 100 jednostek Allergan

Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD50), po podaniu dootrzewnowo rozpuszczonej toksyny myszom w określonych warunkach.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo,

kod ATC: M03AX01

Mechanizm działania:

Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Po wstrzyknięciu do mięśnia wypieracza, produkt leczniczy BOTOX wpływa na neurony dróg eferentnych odpowiedzialnych za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholin. Ponadto produkt leczniczy BOTOX może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych

Wskazania do stosowania

Zaburzenia neurologiczne:

- Ogniskowa spastyczność związana z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej, spowodowanej spastycznością u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych,
- Ogniskowa spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze,
- Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze,
- Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie,
- Idiopatyczny kręć karku(dystonia szyjna),

- Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej).

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowegoz objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne,
- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowegoo podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe,
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek:
 - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła)i (lub),
 - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub),
 - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta.

Dawkowanie i sposób podawania

Botox® może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu. Ogólnie obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba miejsc wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. W takich przypadkach lekarz powinien opracować indywidualne schematy podawania produktu. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych stężeń produktu. Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu Botox® i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej.

W leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych dokładna dawka i liczba miejsc wstrzyknięć powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zaatakowanych mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia siły mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. W kontrolowanych badaniach klinicznych podawane były następujące dawki:

- Flexor digitorum profundus: 15 - 50 jednostek; 1-2 miejsca,

- Flexor digitorum sublimis: 15 - 50 jednostek; 1-2 miejsca,
- Flexor carpi radialis: 15 - 60 jednostek; 1-2 miejsca,
- Flexor carpi ulnaris: 10 - 50 jednostek; 1-2 miejsca,
- Adductor Pollicis: 20 jednostek; 1-2 miejsca,
- Flexor Pollicis Longus: 20 jednostek; 1-2 miejsca.

Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu skutku działania toksyny, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego jest to zasadne. Nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć przed upływem 12 tygodni. Stopień i rodzaj spastyczności mięśni może wymagać dopasowania dawek produktu Botox® w czasie ponownych wstrzykiwań. Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Szczegółowy opis dawkowania leku Botox® dla innych wskazań, przedstawione są w Charakterystyce produktu leczniczego Dysport [34].

Przeciwwskazania

Botox® jest przeciwwskazany:

- u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.

W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy Botox® jest przeciwwskazany także:

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na charakter schorzeń u leczonych pacjentów trudno jest ocenić wpływ produktu Botox® na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może on być oceniony jedynie po leczeniu. Jednakże produkt leczniczy Botox® może powodować astenię, osłabienie mięśni, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Botox® zależy od czynników takich jak wielkość podanej dawki, miejsca wstrzyknięcia oraz właściwości tkanek otaczających. Nie stwierdzono żadnego przypadku, w którym po przypadkowym podaniu produktu Botox® wystąpiłyby objawy toksyczności ogólnoustrojowej.

Zbyt duże dawki produktu mogą wywoływać miejscowy lub odległy od miejsca wstrzyknięcia, uogólniony paraliż nerwowo-mięśniowy. Nie stwierdzono żadnego przypadku doustnego przyjęcia produktu Botox®. Oznaki przedawkowania nie są widoczne bezpośrednio po wstrzyknięciu. Jeżeli przypadkowo nastąpi wstrzyknięcie lub połknięcie, lub podejrzewane jest przedawkowanie produktu, pacjent powinien być poddany obserwacji medycznej przez kilka dni w kierunku objawów uogólnionego osłabienia lub paraliżu mięśni, które mogą mieć charakter miejscowy lub odległy od miejsca wstrzyknięcia i mogą obejmować: opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, zaburzenia mowy, uogólnione osłabienie lub zaburzenia oddechowe. U takich pacjentów należy rozważyć konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań, podjęcia natychmiastowego leczenia lub hospitalizacji. Gdy mięśnie części ustnej gardła i przełyku są objęte może dojść do zachłyśnięcia się, co może prowadzić do wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc. W przypadku porażenia mięśni oddechowych lub ich znacznego osłabienia, może być konieczna intubacja i wspomaganie oddychania do momentu wyzdrowienia. W uzupełnieniu leczenia podstawowego konieczna może okazać się tracheotomia i przedłużenie mechanicznego wspomaganie oddychania.

Specjalne ostrzeżenia/ Działania niepożądane

Zarówno lekarze przepisujący produkt, jak i pacjenci powinni być świadomi, że działania niepożądane mogą wystąpić mimo dobrej tolerancji wcześniejszych wstrzyknięć. Należy zatem zachować ostrożność za każdym razem kiedy produkt jest podawany.

Donoszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania. Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połykania (dysfagią), zapaleniem płuc i (lub) znacznym osłabieniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej, a ich występowanie stwierdzano w kilka godzin do kilku tygodni po podaniu. Ryzyko wystąpienia w/w objawów jest prawdopodobnie większe w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz zaburzeniami, które mogą predysponować do ich wystąpienia, w tym również u dzieci i dorosłych leczonych z powodu spastyczności oraz w przypadku pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego.

U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami także może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów znacznie osłabionych.

Donoszono o występowaniu zaburzeń połykania również wówczas, gdy produkt podawany był w inne miejsca, niż mięśnie szyi. U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowomięśniowego, jak *myasthenia gravis* czy zespół Lamberta-Eatona u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnienie zanikowe boczne albo neuropatia ruchowa) produkt Botox® powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. Może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie czynniki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni, zaś ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań

niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone nawet w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty i tylko wówczas, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Pacjenci z dysfagią i zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem największej ostrożności. Pacjenci lub udzielający pomocy powinni wezwać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpią trudności w połykaniu, mowie lub oddychaniu.

Obserwowano przypadki odmy związane ze wstrzyknięciem produktu BOTOX w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezpośredniej bliskości płuc, zwłaszcza w okolicie wierzchołków płuc lub innych wrażliwych struktur anatomicznych.

Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgonów obserwowano u pacjentów, którym BOTOX wstrzyknięto poza zarejestrowanymi wskazaniami, bezpośrednio w gruczoły ślinowe, okolice ustno-językowo-gardłową, w przełyk lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli wcześniej zaburzenia połykania lub znacznego stopnia osłabienie.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu Botox® w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu Botox® i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne, np. podawanie epinefryny. Odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej u pacjenta, który zmarł w skutek podania nieprawidłowo rozcieńzonego produktu razem z 5 ml 1% roztworu lidokainy.

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia związanego z podaniem. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, parestezje, niedoculicę, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień i (lub) krwawienie/siniak.

Ból i (lub) lęk związany z podaniem może spowodować wystąpienie reakcji wazowagalnych, np. omdleń, niedociśnienia itp. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Botox®, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia występuje stan zapalny, a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując Botox® u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnieniem zanikowym bocznym lub neuropatią ruchową).

Odnotowano przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka, w tym istniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego. 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 produktu BOTOX. Wśród dzieci dominowały zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością (przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Botox® przedstawione są w jego Charakterystyce produktu leczniczego [34].

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, County Mayo,
Irlandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

R/6748

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 1996 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maja 2014 r.

9.4. SKALA ASHWORTHA I ZMODYFIKOWANA SKALA ASHWORTHA

Tabela 3. Opis skali Ashwortha i zmodyfikowanej skali Ashwortha.

Skala Ashwortha [17]		Zmodyfikowana skala Ashwortha [10], [54]	
0	Bez zwiększonego napięcia mięśniowego	0	Napięcie prawidłowe lub obniżone
1	Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostowania	1	Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania
2	Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością	+1	Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie
3	Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania	2	Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać
4	Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyprostowaniu	3	Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania
-	-	4	Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyprostowaniu

9.5. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI APD Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dorosłych. Analiza Problemu Decyzyjnego.
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	09-08-2019

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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdziały od 2 do 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analizy jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólnej jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 4.1.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1

<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestrycyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak

2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Nie dotyczy