



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego
Xeomin (toksyna botulinowa typu A)
w ramach programu lekowego
„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu
z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.37.2019

Data ukończenia: 29.08.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merz Pharmaceuticals GmbH

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merz Pharmaceuticals GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merz Pharmaceuticals GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1000 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AOTMiT	Agencja Ocena Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (and. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
amp.	amputka
ARAT	skala oceniająca funkcjonalność zadaniową (<i>ang. Action Research Arm Test</i>)
AROM	narzędzie do oceny zakresu ruchów aktywnych (<i>ang. Active Range of Motion</i>)
ASH	skala Ashworth'a (<i>ang. Ashworth Scale</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BI	indeks/wskaźnik Barthel'a (<i>ang. Barthel Index</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (<i>ang. budget impact analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>ang. Best Supportive Care</i>)
BTX-A	toksyna botulinowa typu A
CBS	narzędzie oceny obciążenia opiekunów (<i>ang. Carer Burden Scale</i>)
CGI	skala ogólnego wrażenia klinicznego (<i>ang. Clinical Global Impression</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAS	skala służąca do oceny funkcjonalności niepełnosprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze (<i>ang. Disability Assessment Scale</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (<i>ang. European Article Number</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
EU CTR	<i>ang. EU Clinical Trials Register</i>
EMG	elektromiografia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
Fugl-Meyer	skala pomiaru wydolności fizycznej po udarze mózgu Fugl-Meyer (<i>ang. Fugl-Meyer Scale</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (<i>ang. hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>ang. health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IS	istotność statystyczna
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki
LD50	średnia dawka śmiertelna (<i>ang. median lethal dose</i>)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MAL	narzędzie do oceny jakości poruszania się (<i>ang. Motor Activity Log</i>)
MAS	zmodyfikowana skala Ashworth'a (<i>ang. Modified Ashworth Scale</i>)
MD	średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (<i>ang. mean difference</i>)
MRC	skala MRC (<i>ang. Medical Research Council Scale</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
nd	nie dotyczy
NDT	metoda neurorozwojowa (<i>ang. neurodevelopmental treatment</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to treat</i>)
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PDS	skala oceny niepełnosprawności pacjenta (<i>ang. Patient Disability Scale</i>)
Peto OR	iloraz szans obliczany metodą Peto (<i>ang. Peto Odds Ratio</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (<i>ang. population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PNF	torowanie nerwowo-mięśniowe (<i>ang. proprioceptive neuromuscular facilitation</i>)
PROM	narzędzie do oceny zakresu ruchów pasywnych (<i>ang. Passive Range of Motion</i>)
RB	korzyść względna (<i>ang. relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>ang. randomized clinical trial</i>)
REPAS	skala oceny oporu na ruch bierny (<i>ang. Resistance to Passive Movement Scale</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (<i>ang. relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (<i>ang. risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
SIS	narzędzie oceny jakości życia (<i>ang. Stroke Impact Scale</i>)
SMD	standaryzowana średnica różnic (<i>ang. standardized mean difference</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska

URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
VAS	skala oceny bólu (<i>ang. Visual Analog Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (<i>ang. weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	16
3.2. Problem zdrowotny.....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	65
4.2.1.2.1 Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox	65
4.2.1.2.2 Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport.	66
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	68
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	68
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	68

4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	68
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	71
5.	Ocena analizy ekonomicznej	72
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	72
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	74
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	74
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	75
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła	88
15.	Załączniki	90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

12.07.2019 r.
PLR.4600.4393.2018.9.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xeomin, Toxinum botulinicum typum A ad iniectionem, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jedn. LD50, 1 fiol. proszku EAN: 05909990643950
- Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego: „B.57. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt nad Menem
Niemcy

Wnioskodawca:

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt nad Menem
Niemcy

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xeomin, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jedn. LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej od białek kompleksujących, 1 fio ka proszku kod EAN: 5909990643950																																																																													
Kod ATC	M03AX01																																																																													
Substancja czynna	Neurotoksyna botulinowa typu A																																																																													
Wnioskowane wskazanie	Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)																																																																													
Dawkowanie	<p>Dokładną dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wiek, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenia spastyczności i obecności miejscowego osłabienia mięśni.</p> <p>Zalecane dawki lecznicze na mięsień przedstawiono w tabeli poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Postać kliniczna <i>Mięsień</i></th> <th>Jednostki (zakres)</th> <th>Liczba miejsc wstrzyknięcia na mięsień</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zgięty nadgarstek</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i></td> <td>25-100</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i></td> <td>20-100</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Zaciśnięta pięść</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i></td> <td>25-100</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz głęboki palców</i></td> <td>25-100</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Zgięty łokieć</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i></td> <td>25-100</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień dwugłowy</i></td> <td>50-200</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień ramienny</i></td> <td>25-100</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Nawrócone przedramię</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i></td> <td>10-50</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień nawrotny obły</i></td> <td>25-75</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Kciuk w dłoni</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz długi kciuka</i></td> <td>10-50</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień przywodziciel kciuka</i></td> <td>5-30</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz krótki kciuka</i></td> <td>5-30</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wewnętrznie zrotowane ramię/rotacja wewnętrzna/przywiedzione ramię</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień naramienny – część obojczykowa</i></td> <td>20-150</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień najszerszy grzbietu</i></td> <td>25-150</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień piersiowy większy</i></td> <td>20-200</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień podłopatkowy</i></td> <td>15-100</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień obły większy</i></td> <td>20-100</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table> <p>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. Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek częściej niż co 12 tygodni.</p>			Postać kliniczna <i>Mięsień</i>	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc wstrzyknięcia na mięsień	Zgięty nadgarstek			<i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	25-100	1-2	<i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	20-100	1-2	Zaciśnięta pięść			<i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i>	25-100	2	<i>Mięsień zginacz głęboki palców</i>	25-100	2	Zgięty łokieć			<i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i>	25-100	1-3	<i>Mięsień dwugłowy</i>	50-200	1-4	<i>Mięsień ramienny</i>	25-100	1-2	Nawrócone przedramię			<i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i>	10-50	1	<i>Mięsień nawrotny obły</i>	25-75	1-2	Kciuk w dłoni			<i>Mięsień zginacz długi kciuka</i>	10-50	1	<i>Mięsień przywodziciel kciuka</i>	5-30	1	<i>Mięsień zginacz krótki kciuka</i>	5-30	1	<i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i>			Wewnętrznie zrotowane ramię/rotacja wewnętrzna/przywiedzione ramię			<i>Mięsień naramienny – część obojczykowa</i>	20-150	1-3	<i>Mięsień najszerszy grzbietu</i>	25-150	1-4	<i>Mięsień piersiowy większy</i>	20-200	1-6	<i>Mięsień podłopatkowy</i>	15-100	1-4	<i>Mięsień obły większy</i>	20-100	1-2
Postać kliniczna <i>Mięsień</i>	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc wstrzyknięcia na mięsień																																																																												
Zgięty nadgarstek																																																																														
<i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	25-100	1-2																																																																												
<i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	20-100	1-2																																																																												
Zaciśnięta pięść																																																																														
<i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i>	25-100	2																																																																												
<i>Mięsień zginacz głęboki palców</i>	25-100	2																																																																												
Zgięty łokieć																																																																														
<i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i>	25-100	1-3																																																																												
<i>Mięsień dwugłowy</i>	50-200	1-4																																																																												
<i>Mięsień ramienny</i>	25-100	1-2																																																																												
Nawrócone przedramię																																																																														
<i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i>	10-50	1																																																																												
<i>Mięsień nawrotny obły</i>	25-75	1-2																																																																												
Kciuk w dłoni																																																																														
<i>Mięsień zginacz długi kciuka</i>	10-50	1																																																																												
<i>Mięsień przywodziciel kciuka</i>	5-30	1																																																																												
<i>Mięsień zginacz krótki kciuka</i>	5-30	1																																																																												
<i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i>																																																																														
Wewnętrznie zrotowane ramię/rotacja wewnętrzna/przywiedzione ramię																																																																														
<i>Mięsień naramienny – część obojczykowa</i>	20-150	1-3																																																																												
<i>Mięsień najszerszy grzbietu</i>	25-150	1-4																																																																												
<i>Mięsień piersiowy większy</i>	20-200	1-6																																																																												
<i>Mięsień podłopatkowy</i>	15-100	1-4																																																																												
<i>Mięsień obły większy</i>	20-100	1-2																																																																												

Droga podania	Domięśniowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Neurotoksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholiny. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika do płytek ruchowych (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i ponowne połączenie z płytkami ruchowymi.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Mechanizm działania neurotoksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można opisać jako proces składający się z czterech kolejnych etapów:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wiązanie: Łańcuch ciężki neurotoksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznym.• 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 acetylocholiny. <p>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.</p>

Źródło: ChPL Xeomin

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/03/2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/08/2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Xeomin jest stosowany do objawowego leczenia kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręć szyi) i spastyczności kończyny górnej u dorosłych.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Xeomin [data ostatniej aktualizacji: 01/09/2017]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeomin był przedmiotem oceny Agencji w identycznym wskazaniu w 2014 roku. Zarówno Prezes AOTM jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie ww. produktu leczniczego ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Rekomendacje uzasadniono udowodnioną skutecznością terapeutyczną i bezpieczeństwem stosowania. Tabela poniżej zawiera zestawienie stanowisk RP i Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 10. Rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 187/2014 z dnia 23 czerwca 2014 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej od białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada uznała za zasadne utworzenie w przyszłości wspólnej grupy limitowej dla wszystkich toksyn botulinowych, we wszystkich wskazaniach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Toksyna botulinowa typu A posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne kliniczne obejmujące wnioskowane wskazanie dopuszczają toksynę botulinową, jako opcję terapeutyczną, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, u których poprawia ona funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania poprzez zmniejszenie napięcia mięśniowego i poprawę czynnej i biernej ruchomości kończyny górnej.</p> <p>W opinii Rady, różnice w skuteczności między różnymi preparatami toksyny botulinowej, są na tyle nieistotne, że preparaty te powinny być traktowane równoważnie.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 152/2014 z dnia 23 czerwca 2014 roku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin 100 jednostek LD50, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej od białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61, I63; I69)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Prezes Agencji uważa za wskazane rozważenie utworzenia w przyszłości wspólnej grupy limitowej dla wszystkich toksyn botulinowych, we wszystkich wskazaniach.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1055.1 Toksyny botulinowe - 1
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego: B.57. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61; I63; I69)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria: a) w wieku ≥ 18 roku życia; b) po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala; c) z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej. Kwalifikacja pacjenta do programu następuje kiedy pacjent ma wyznaczony termin rozpoczęcia rehabilitacji medycznej potwierdzony przez podmiot udzielający świadczeń rehabilitacyjnych. Podanie leku musi nastąpić nie wcześniej niż 3 tygodnie przed rozpoczęciem rehabilitacji medycznej.
Kryteria wyłączenia z programu	Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: a) nasilone zaburzenia połykania lub zaburzenia oddechowe, b) ciąża, c) miastenia i zespół miasteniczny – na podstawie badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach), d) objawy uogólnionego zakażenia, e) obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania, f) utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach, g) ośpienie średniego lub głębokiego stopnia (wynik w skali Mini-Mental State Examination równy lub mniejszy niż 18 punktów), z wyjątkiem pacjentów z aleksją lub agrafią lub afazią.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa 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 zwłoki.
Podawanie leku w ramach programu	1) leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat; 2) 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: a) pierwsza wizyta kontrolna po 4 tygodniach (± 1 tydzień) od podania pierwszej dawki leku, b) kolejna wizyta kontrolna bezpośrednio przed oczekiwanym kolejnym podaniem leku - po 12 tygodniach (± 1 tydzień) od podania poprzedniej dawki leku.
Dawkowanie i sposób podawania	Botulinum A toxin A 100 j. (Xeomin) 1) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 400 jednostek; 2) lek podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego: a) mięsień zginacz promieniowy nadgarstka: 25-100 j., b) mięsień zginacz łokciowy nadgarstka: 20-100 j., c) mięsień zginacz powierzchniowy palców: 40-100 j., d) mięsień zginacz głęboki palców: 40-100 j., e) mięsień ramiennie-promieniowy: 25-100 j., f) mięsień dwugłowy: 75- 200 j., g) mięsień ramienny: 25-100 j., h) mięsień nawrotny czworoboczny: 10-50 j., i) mięsień nawrotny obły: 25-75 j., j) mięsień zginacz długi kciuka: 10-50 j., k) mięsień przywodziciel kciuka: 5-30 j., l) mięsień zginacz krótki kciuka / mięsień przeciwstawiacz kciuka: 5-30 j.; 3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni. W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.
Monitorowanie leczenia	Podczas wizyt kontrolnych, o których mowa w pkt. 3 w kolumnie „Świadczeniobiorcy”, przed podaniem pacjentowi kolejnej dawki leku wykonuje się: 1) ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzoną w MAS (poprawa o ≥ 1 pkt), która stanowi kryterium podania kolejnych dawek leku; 2) ocenę efektu podania leku według lekarza i według pacjenta oceniana za pomocą skali CGI – I (Clinical Global Impression – Improvement Scale); 3) ocenę stanu ruchowego spastycznej kończyny; 4) ocenę spastyczności w skali Ashworth; 5) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny górnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych);

	<p>6) opisową ocenę czynności możliwych do wykonania kończyną ze spastycznością;</p> <p>7) w dokumentacji medycznej pacjenta zamieszcza się informację o rodzaju i formie prowadzonej u pacjenta rehabilitacji.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku;</p> <p>2) utrwalony przykurcz kończyny górnej lub zanik mięśni w porażonej kończynie;</p> <p>3) potwierdzenie miastonii lub zespołu miastenicznego;</p> <p>4) objawy uogólnionego zakażenia;</p> <p>5) ciężkie zaburzenia połykania i oddychania;</p> <p>6) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>7) wystąpienie stanu zapalnego w okolicy miejsca podania;</p> <p>8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku;</p> <p>9) wszczęcie pompy baklofenowej;</p> <p>10) przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowomięśniową (np. aminoglikozydy);</p> <p>11) powstanie oporności na lek;</p> <p>12) brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku (co najmniej dwukrotnie w ciągu każdego 12 miesięcy leczenia);</p> <p>13) brak odpowiedzi na leczenie w dwóch kolejnych sesjach podania leku.</p> <p>Pacjenta uznaje się za odpowiadającego na leczenie, gdy po podaniu dwóch dawek leku doszło u niego do spadku napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashworth/MAS względem wartości wyjściowych, w co najmniej jednej leczonej grupie mięśni objętej spastycznością umiarkowaną lub ciężką. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie umożliwia podanie pacjentowi dwóch kolejnych dawek leku.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Założenia modelu i dane wejściowe prawidłowe.

3.2 Problem zdrowotny

Definicja stanu klinicznego

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Spastyczność przyczynia się do: utrudnienia rehabilitacji i odzyskania sprawności ruchowej, bólu, utrudnienia higieny i samoobsługi, wycofania się z życia towarzyskiego i społecznego, gorszej samooceny, pogorszenia nastroju i jakości życia. Sprzyja ona także powstawaniu trwałych przykurczów, deformacji stawowych, odleżyn, zakrzepicy żyłnej oraz infekcji.

Udar mózgu – nagłe ogniskowe lub uogólnione zaburzenia czynności mózgu, utrzymujące się >24 godzin (o ile wcześniej nie spowodują zgonu albo nie wycofają się po leczeniu trombolitycznym), bez innej przyczyny niż naczyniowa.

Źródło: Schinwelski 2010, Sławek 2004

Epidemiologia

Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65 rż. wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat.

Źródło: Szczekliki 2018

Etiologia

Spastyczność wynika z nadmiernej, patologicznej aktywności komórek alfa rogów przednich rdzenia kręgowego. Najczęstszymi przyczynami powstania zespołu uszkodzenia górnego neuronu motorycznego może być uraz (mózgu lub rdzenia kręgowego) albo nieurazowe schorzenie mózgowia lub rdzenia kręgowego np. udar mózgu, mózgowie porażenie dziecięce, stwardnienie rozsiane oraz rzadziej stwardnienie zanikowe boczne, guzy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego oraz spondyloza szyjna.

Źródło: Łuczak-Piechowiak 2008

Patofizjologia

Podłożem spastyczności jest zaburzenie równowagi między mechanizmami pobudzającymi i hamującymi w regulacji motoneuronów alfa i gamma rdzenia kręgowego. Regulacja napięcia mięśniowego zależy od aktywności:

- I. Ośrodków nadrdzeniowych
 - hamujące: grzbietowa droga siatkowo-rdzeniowa (w sznurach bocznych rdzenia kręgowego)
 - pobudzające:
 - brzuszo-przyśrodkowa droga siatkowo-rdzeniowa (w sznurach przednich rdzenia kręgowego);
- II. Ośrodków rdzeniowych
 - z licznymi neuronami wstawkowymi (interneuronami)
 - interneurony presynaptyczne hamujące akso-aksonalne na zakończeniach Ia, są kontrolowane przez drogi zstępujące z ośrodków nadrdzeniowych,
 - interneurony hamujące unerwienia na zakończeniach Ia: uszkodzenie powoduje zaburzenia synchronicznej pracy agonistów i antagonistów – powoduje to zjawisko ko-kontrakcji mięśnia antagonisty zamiast jego rozkurczu lub znacznego osłabienia mięśnia antagonisty w zależności od miejsca uszkodzenia dróg siatkowo-rdzeniowych i przewagi bodźców hamujących lub pobudzających,
 - komórki Renshaw – tzw. hamowania nawracającego, powoduje zwrotne hamowanie zarówno zakończeń Ia, jak i motoneuronów alfa.

Źródło: Kmieć 2003

Mechanizmy powstawania spastyczności

- I. wypadnięcie funkcji interneuronów hamujących powoduje nadpobudliwość motoneuronów rdzenia (utrata kontroli przez ośrodki nadrdzeniowe),
- II. zmiany we właściwościach błon motoneuronów alfa powodujących ich nadmierną pobudliwość,
- III. tworzenie na ich powierzchni nowych licznych zakończeń,
- IV. zmiana wewnętrznych mechanicznych właściwości mięśni prowadzących do rozwoju trwałych przykurczów.

Obraz kliniczny

Charakterystyczne ułożenie w obrębie porażonej spastycznie kończyny górnej:

- przywiedzenie, rotacja wewnętrzna w stawie barkowym,

- zgięcie, pronacja w stawie łokciowym,
- zgięcie dłoniowe przywiedzenie promieniowe w stawie nadgarstkowo-promieniowym,
- zgięcie dłoniowe palców.

Rozpoznanie

Ocena stopnia spastyczności polega na stwierdzeniu, które mięśnie lub grupy mięśni są nadaktywne i określają efekt spastyczności we wszystkich aspektach funkcjonowania pacjenta takich jak: zdolność poruszania się, możliwość pracy i codziennej aktywności życiowej.

Badanie stopnia spastyczności polega na kompleksowej ocenie i badaniu neurologicznym, ortopedycznym, fizjoterapeutycznym, z określeniem zakresu dziennej aktywności życiowej przed specyficznym leczeniem i po jego zastosowaniu. Obejmuje ona badanie napięcia mięśniowego, ruchomości, siły, równowagi i wytrzymałości. Dla obiektywnej oceny pacjenta ze spastycznością stosuje się m.in.: pomiary goniometryczne, ilościową komputerową obiektywną analizę chodu, zmodyfikowaną skalę Ashwortha oceny napięcia mięśniowego w stopniach od 0 do 4, pomiar obustronny przywodzicieli i inne. Dobór testu jest stosowany w zależności od spodziewanych zmian i wyników po zastosowanym wybranym sposobie leczenia.

Zmodyfikowana Skala Ashworth

- 0 - brak podwyższonego napięcia,
1 - nieznacznie zwiększone napięcie mięśniowe wyczuwalne w trakcie poruszania kończyną w zgięciu albo wyproście,
1+ - nieznaczny wzrost napięcia mięśniowego objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie ruchu w stawie,
2 - zwiększone napięcie mięśniowe, ale ruch w kończynie odbywa się łatwo,
3 - znacznie zwiększone napięcie mięśniowe, ruch bierny ograniczony,
4 - kończyna sztywno ustawiona w zgięciu albo wyproście.

Źródło: Bohannon 1987

Spastyczność kończyn górnych:

mięśnie objęte spastycznością: *m. latissimus dorsi*, *m. teres major*, *m. pectoralis major*, *m. subscapularis*; tzw. łokieć zgięciowy: *m. brachioradialis*, *m. biceps*, *m. brachialis*; nadgarstek zgięciowy: *m. flexor carpi radialis* (objaw cieśni kanału nadgarstka); zaciśnięcie pięści: mięśnie dłoni i palców.

Leczenie

Konieczne jest obniżenie podwyższonego napięcia mięśniowego w grupach mięśniowych o podwyższonym napięciu. Na zmniejszenie spastyczności wpływają czynniki biomechaniczne (kinezyterapia), czynniki fizyczne (fizykoterapia) oraz czynniki chemiczne (farmakoterapia).

1. Kinezyterapia (ćwiczenia wykorzystujące elementy ćwiczeń i pozycji stretchingu, ale do granicy bólu – nadmierne rozciąganie mięśni spastycznych może dać efekt odwrotny do oczekiwanego; należy pamiętać, że spastyczność to patologiczna reakcja skurczu na rozciąganie. W przypadkach dobrze reagujących na powolne rozciąganie stosujemy wyciągi redresyjne (ale bez wchodzenia w granice bólu).
2. Fizykoterapia,
 - elektrostymulacja mięśni antagonistycznych (osłabionych)
 - elektrostymulacja układu nerwowo-mięśniowego (NMES),
 - przezskórna stymulacja elektryczna nerwów (TENS),
 - elektrostymulacja funkcjonalna (FES),
 - elektrostymulacja metodą Hufschmidta i jej modyfikacje,
 - prądy Träberta.

Uszkodzenie górnego neuronu motorycznego nie zmienia pobudliwości mięśnia na prąd elektryczny, dzięki czemu elektrostymulacja stanowi cenną metodę terapeutyczną w zwalczaniu spastyczności. Ma ona na celu zastąpienie czynności bioelektrycznej mięśni, która z powodu uszkodzenia OUN jest zaburzona. Metody elektrostymulacji można podzielić na metody z elektrodami implantowymi oraz metody stymulacji przezskórnej. Niestety, elektrostymulacja elektrodami implantowymi stwarza ryzyko powikłań, takich jak możliwość przemieszczenia się elektrod i przewodów doprowadzających lub odczyn ze strony organizmu na implant, dlatego też w praktyce stosuje się ją rzadko. Przydatną w leczeniu spastyczności metodą elektroterapeutyczną jest przezskórna stymulacja nerwów - wyniki badań przeprowadzonych u chorych po udarze mózgu i urazie rdzenia kręgowego wskazują na skuteczność TENS w zmniejszaniu stopnia spastyczności. Zastosowanie FES we wczesnym okresie po udarze może zapobiegać jej rozwojowi.

Źródło: Zwolińska 2003

3. Farmakoterapia:

- o leki doustne:
 - baklofen - nadal szeroko stosowany środek przeciwspastyczny. Strukturalny analog GABA, łączący się z receptorem GABA-B. Znanych jest kilka badań klinicznych, które ewidentnie wykazują korzystne działanie baklofenu w spastyczności pierwotnie mózgowej, ale bez jasnej etiologii w spastyczności pierwotnie rdzeniowej. Niestety efektywność często ograniczona jest sennością, znużeniem, niedowładami mięśni, rzadziej ataksją, bólami głowy, drżeniami mięśniowymi, rzadko, ale mogą też wystąpić napady padaczkowe, halucynacje i psychoza;
 - diazepam - pierwszy przeciwspastyczny lek stosowany z dobrym efektem, ale ograniczenie wynika z działań niepożądanych. Niestety w dawkach przeciwspastycznych daje często znużenie i senność, toteż podanie w godzinach wieczornych może mieć korzystne działanie, oczywiście w krótkotrwałym leczeniu;
 - tizanidyna - lek łatwo dostępny w sklepach Wielkiej Brytanii. Nie do końca znany jest jego mechanizm działania, ale wiadomo, iż jest ośrodkowym agonistą receptora alfa-2 adrenergicznego i efekt działania wynika z wiązania się z receptorem imidazolowym. Przeprowadzono wiele badań klinicznych na setkach pacjentów z zastosowaniem tizanidyny w leczeniu spastyczności. Jednak działania niepożądane w znacznym stopniu ograniczają jej zastosowanie, należy tu wymienić senność, łatwą męczliwość, suchość w ustach, zawroty głowy, hipotonię ortostatyczną, osłabienie siły mięśniowej. Tu podobnie, jak przy stosowaniu dantrolenu, należy kontrolować parametry wydolności wątroby;
 - dantrolen - inny mechanizm działania niż baklofen. Działa obwodowo i prawdopodobnie hamuje napływ jonów wapniowych z retikulum endoplazmatycznego dając rozkojarzenie przewodzenia pobudzenie/skurcz. Ten właśnie efekt wykorzystuje się w leczeniu spastyczności, ale efektywność zbliżona jest tu do leczenia baklofenem. U 0,5% osób stosowanie dantrolenu może wywołać zaburzenia funkcji wątroby wraz z zapaleniem wątroby. W związku z tym u wszystkich osób leczonych dantrolenem należy wykonywać okresowe badania kontrolne enzymów wątrobowych. Należy pamiętać, że maksymalna dawka to do 400 mg na dobę, przy czym wiele osób dobrze odpowiada na mniejsze dawki leku.

Źródło: Barnes 2005

- o leki stosowane miejscowo np. wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A:
 - mechanizm działania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) polega na zahamowaniu uwalniania acetylocholinoz z zakończeń nerwowych i chemicznej denerwacji mięśni. Prowadzi to do obniżenia napięcia mięśniowego. W 1989 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w USA dopuściła stosowanie BTX-A jako leku. W 1990 r. raport Amerykańskiej Akademii Neurologii potwierdził jej wysoką skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ogniskowych dystonii. Od tego czasu BTX-A weszła na stałe do kanonu metod leczenia w neurologii, rehabilitacji i w wielu innych dziedzinach medycyny. Efektem tego były kolejne badania kliniczne i kolejne (po ogniskowych dystoniach) rejestracje leku. W 1997 r. zarejestrowano ją po raz pierwszy w Irlandii w leczeniu spastyczności w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego, a w 2000 r. w Szwajcarii w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych. Obecnie jest ona zarejestrowana w obu tych wskazaniach w większości krajów Europy. W wielu krajach (w niektórych także w ramach oficjalnej rejestracji) stosuje się BTX-A także w spastyczności kończyny dolnej, również w innych niż mózgowo porażenie dziecięce i udar wskazaniach, jak stwardnienie rozsiane czy stany po urazach mózgowych i rdzenia kręgowego.

Źródło: Stawek 2004

- o leki podawane dokanałowo:
 - pompa baklofenowa - technika ta obejmuje operacyjne metody wszczepienia pompy pod skórę (najczęściej w mięśnie ściany brzucha). Cewnik połączony z pompą umieszcza się w przestrzeni wewnątrzkanałowej kręgosłupa. Nowoczesne pompy są zaprogramowane elektronicznie i mogą podawać stałą lub zmienną dawkę leku. Ta technika zmniejsza dolegliwości bólowe i niesprawność kończyn dolnych w przebiegu nasilonej spastyczności. Niestety jest droga i obciążona pewnym ryzykiem, jak zniszczenie pompy, wysunięcie cewnika czy infekcja.
 - dokanałowe podanie fenolu – ta stara metoda używana jest do dzisiaj. Stosowana jest w ciężkiej i stałej spastyczności, gdzie kończyny dolne są niefunkcjonalne.

Źródło: Barnes 2005

Powyższe sposoby wykorzystuje się wszystkie lub tylko ich część – terapeuta sam decyduje, na które czynniki pacjent dobrze reaguje, które powodują obniżenie napięcia mięśniowego i zwiększenie zakresu ruchu.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii lek. med. Ryszarda Nowaka „obecnie brakuje polskich danych na temat spastyczności poudarowej. Na podstawie danych europejskich należy

szacować grupę pacjentów na 4-7% z dokonanym udarem. Liczba nowych przypadków w ciągu roku wynosi zaś 2500-4000 pacjentów, co dotyczy łącznie I61, I63, I69”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://neuroedu.pl/>;
- National Health and Medical Research Council, www.nhmrc.gov.au/;
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, <https://www.ahrq.gov/>;
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>;
- American Academy of Neurology, <https://www.aan.com/>;
- The Royal Australian College of General Practitioners, <http://www.racgp.org.au/>;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (CADTH), <http://www.cadth.ca/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>;
- New Zealand Guidelines Group <http://www.health.govt.nz/>;
- American Heart Association / American Stroke Association, <https://www.stroke.org/>

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji oraz towarzystw naukowych dotyczących standardów postępowania w leczeniu spastyczności poudarowej w ogóle przeprowadzono 19 sierpnia 2019 r. Ograniczenie to zastosowano ze względu, iż wytyczne mówiły generalnie o leczeniu spastyczności, bez wskazania jej konkretnej lokalizacji.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2018	<p>Częstość występowania spastyczności po pierwszym w życiu udarze wynosi 25–43%. Spastyczność poudarowa i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Ponadto mogą mieć negatywne działanie poprzez wywoływanie bólu, utrudnienie właściwej higieny czy też poprzez ograniczanie funkcje. Ponadto zwiększają obciążenie opiekuna oraz pogarszają jakość życia chorych.</p> <p>Doustne leki stosowane w leczeniu spastyczności poudarowej (baklofen, dantrolen, tyzanidyna) mają marginalne znaczenie i często wraz ze wzrostem dawki powodują działania niepożądane w postaci uczucia zmęczenia i senności. W leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej i dolnej zalecane są iniekcje toksyny botulinowej. Podanie toksyny botulinowej w spastyczne mięśnie kończyny górnej wpływa na zmniejszenie napięcia mięśniowego mierzonego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, powoduje niewielkie, ale istotne statystycznie zwiększenie aktywności mierzonej za pomocą skali oceny niepełnosprawności (DAS, <i>disability assessment scale</i>). Celowane iniekcje toksyny botulinowej w spastyczne mięśnie kończyny górnej zaleca się w celu zmniejszenia spastyczności, poprawy biernego lub czynnego zakresu ruchu, poprawy higieny, ułatwienia ubierania i właściwego pozycjonowania. Jakość dowodu: wysoka. Poziom zalecenia: silny.</p> <p><u>Jakość dowodu:</u> Wysoka - kiedy uznajemy, że oceniony w badaniach efekt interwencji jest bliski rzeczywistości (Badania kliniczne z randomizacją, bez poważnych ograniczeń; dobrze zaplanowane badania obserwacyjne z bardzo dużymi efektami (lub innymi czynnikami wpływającymi na duże prawdopodobieństwo wiarygodności); <u>Poziom zaleceń:</u> Silny - korzyści z interwencji przewyższają niekorzystny efekt</p>
Royal College of Physicians 2018 Autorzy zgłosili konflikty interesów	<p>Toksyna botulinowa typu A (BoNT-A) jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem spastyczność kończyn górnych i dolnych, poprawia bierny lub czynny zakres ruchu. Pacjenci z uporczywą spastycznością poudarową i możliwym do zidentyfikowania celem terapeutycznym powinni być leczeni toksyną botulinową podawaną domięśniowo przez wyspecjalizowanych terapeutów. Terapii powinna towarzyszyć rehabilitacja i/lub szynowanie do 12 tygodni po wstrzyknięciu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Podanie toksyny botulinowej zapewnia poprawę w leczeniu spastyczności pod względem zasięgu ruchu i łatwości opieki. Poprawa w terapii spastyczności kończyny dolnej wymaga jeszcze dalszej oceny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programy dotyczące leczenia spastyczności powinny zapewniać dostęp do iniekcji BoNT-A, podawanej zgodnie z zaleceniami. Stopień dowodów: RA E1 E2 <p><u>Stopień dowodów:</u> RA E1 E2 - głównie konsensus ekspertów, dowody z badań pośrednich</p>
<p>AHA/ASA 2016</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie wstrzyknięć toksyny botulinowej jest powszechną i zalecaną terapią w leczeniu spastyczności kończyn górnych (I, A). • Zastrzyki z toksyny botulinowej są również rekomendowane w leczeniu spastyczności kończyny dolnej, która zakłóca funkcję chodu (I, A). • Doustne leki antyspastyczne mogą być przydatne w leczeniu spastyczności, ale należy uważać na działania niepożądane (IIa, A) • Dooportunowe leczenie baklofenem jest wskazane w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (IIb, A) <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>I – dowody świadczące, że procedura lub terapia są przydatne i efektywne</p> <p>II – sprzeczne dowody lub różnica opinii nt. przydatności i efektywności dowodów</p> <p>IIa – dowody są na korzyść przydatności procedury lub terapii</p> <p>IIb – przydatność/efektywność terapii lub procedury jest słabiej udowodniona</p> <p>III – dowody na nieefektywność/nieprzydatność terapii lub procedury</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A – dane z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</p> <p>B – dane z pojedynczych RCT lub badań nierandomizowanych</p> <p>C – zgodność opinii ekspertów, opisy przypadków, standardy</p>
<p>AAN 2016</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Str. 3</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Neurologii toksyna botulinowa powinna być zaproponowana jako opcja terapeutyczna w celu poprawy funkcji pasywnych w pacjentów ze spastycznością (<i>poziom rekomendacji: A¹</i>) oraz powinna być brana pod uwagę jako leczenia poprawiające funkcje aktywne (<i>poziom rekomendacji: B</i>).</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Neurologii toksyna botulinowa (aboBoNT-A (Dysport), incoBoNT-A (Xeomin) i onaBoNT-A (Botox) powinna być stosowana w przypadku spastyczności kończyn jako opcja leczenia. (Poziom A)</p> <p>Należy również rozważyć zastosowanie rimaBoNT-B (Myobloc) jako opcje terapeutyczną. (Poziom B)</p> <p>W przypadku ogniskowych objawów spastyczność u dorosłych, obejmujących kończynę dolną, która wymaga leczenia, należy rozważyć zastosowanie onaBoNT-A i aboBoNT-A. (poziom A)</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających korzystne działanie leczenia spastyczności kończyn dolnych u dorosłych z zastosowaniem incoBoNT-A lub rimaBoNT-B.</p> <p>Jako opcje leczenia spastyczności kończyn górnych u dorosłych należy wziąć pod uwagę OnaBoNT-A (poziom B).</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>A- opcja terapeutyczna powinna być oferowana</p> <p>B- opcja terapeutyczna powinna być rozważona</p>
<p>ESO 2008</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Należy rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (klasa III, poziom B)</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p>III - Dowody na podstawie badań retrospektywnych. Wszystkie badania z grupą kontrolną (w tym z taką grupą kontrolną chorych, u których nie ingerowano w naturalny przebieg choroby oraz z uczestnikami będącymi samymi dla siebie grupą kontrolną), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>poziom B - potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga przekonujących wyników co najmniej 1 badania klasy II lub zgodnych wyników licznych badań klasy III</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii lek. med. Ryszarda Nowaka wnioskowana technologia powinna stanowić standard leczenia powikłań ruchowych po każdej formie udaru mózgu. „Jest skuteczną metodą farmakologicznego zmniejszenia napięcia mięśniowego kończyny górnej u pacjentów poudarowych dot. I61, I63, I69. W związku z czym wskazane jest finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, która mogłaby stanowić uzupełnienie dotychczasowego leczenia spastyczności kończyny górnej. W uzasadnieniu swojej opinii Konsultant Wojewódzki powołał się m.in. na *Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A – Polski Przegląd Neurologiczny 2-18: 14 (2) 47-59.*

mając na uwadze, że spastyczność jest bardzo częsta po udarze i dla chorego bardzo uciążliwa, podaje, iż wnioskowana technologia (preparaty toksyny botulinowej) często sprawia, że chory może utrzymywać znacznie większą sprawność kończyny górnej jeśli zostanie „poddany tej terapii” (względnie z zastosowaniem leków p/bólowych), tym samym uznając, iż jest to jedna z podstawowych procedur w rehabilitacji kończyny górnej, z związku z czym we wszystkich przypadkach ta terapia powinna być finansowana.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem 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., obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane są dwie toksyny botulinowe (Dysport; Botox) w ramach programu lekowego:

- B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Poziom odpłatności: bezpłatny.

Szczegółowe dane refundacyjne przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCB [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”								
Toxinum botulinicum typum A ad iniectionem								
Botox, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	1 fiol.	5909990674817	1055.2, toksyny botulinowe - 2	612,38	643,00	643,00	bezpłatny	0
Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 j.	1 fiol. po 300 j.	5909991072094	1055.3, toksyny botulinowe -3	676,51	710,34	710,34	bezpłatny	0
Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.	1 fiol. po 500 j.	5909990729227	1055.3, toksyny botulinowe -3	1127,52	1183,90	1183,90	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

W analizach wnioskodawcy, jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazane zostały pozostałe, aktualnie refundowane preparaty toksyny botulinowej typu A.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Botox Dysport	<ul style="list-style-type: none"> - taki sam mechanizm działania i forma podania, - zalecane w polskich wytycznych praktyki klinicznej, - zalecane w światowych wytycznych praktyki klinicznej, - pozytywna opinia AOTM/AOTMiT w sprawie objęcia refundacją ze środków publicznych w Polsce i w ramach programu lekowego NFZ B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej” 	Zasadny wybór komparatorów przez wnioskodawcę. Analitycy nie zgłaszają uwag, co do wyboru komparatorów.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności kończyny górnej w Polsce oraz zarejestrowane wskazania, komparatorami dla produktu leczniczego Xeomin w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej są inne preparaty toksyny botulinowej typu A. Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnymi standardami leczenia toksynę botulinową powinno się stosować w połączeniu z rehabilitacją, o czym wyraźnie mówi punkt 3 programu lekowego B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A”. Doustne leki stosowane w leczeniu spastyczności poudarowej (powołując się na wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego), takie jak baklofen, dantrolen i tyzanidyna mają marginalne znaczenie. Wybór komparatorów należy zatem uznać za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy, celem analizy klinicznej była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), stosowanego w leczeniu poudarowej (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastyczności kończyny górnej (umiarkowanej do ciężkiej) u pacjentów dorosłych i umożliwienie ponownego włączenia Xeominu do proponowanego programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z poudarową (co najmniej 3 miesiące od udaru) spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS \geq 2 w przynajmniej jednej grupie mięśniowej), zgodnie z proponowanym programem lekowym.	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. • Kryteria włączenia zgodne z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego. • Populacja wskazana w kryteriach włączenia do AKL jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Xeomin.
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A), w maksymalnej dawce całkowitej 500 jednostek, zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Xeomin oraz proponowanym programem lekowym.	Brak uwag
Komparatory	Stosowanie dwóch innych preparatów toksyny botulinowej typu A: <ul style="list-style-type: none"> • Botox • Dysport zgodnie ze schematami dawkowania zawartymi w ChPL ww. produktów leczniczych oraz aktualnie obowiązującym programem lekowym.	Wybór komparatorów zasadny. Uwzględnia pozostałe preparaty toksyny botulinowej typu A, finansowane ze środków publicznych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego.
Punkty końcowe	Efekte terapeutyczne: skuteczność kliniczna <ul style="list-style-type: none"> • zmiana napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (MAS) w poszczególnych grupach mięśniowych; • odpowiedź na leczenie definiowana jako co najmniej 1-punktowa redukcja wyjściowego wyniku w skali AS/MAS; • zmiana wyjściowego wyniku w skali DAS, oceniającego stopień niesprawności pacjentów; • odpowiedź na leczenie definiowana jako co najmniej 1-punktowa poprawa wyjściowego wyniku w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego; • ocena obciążenia opiekunów przeprowadzana w oparciu o skalę CBS; • całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy, pacjentów i opiekunów w 4-punktowej skali Likerta; • całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy w 7-punktowej skali Likerta; • czas do wystąpienia efektu leczenia i czas do zaniku efektu leczenia, w subiektywnej ocenie pacjentów; 	Analitycy nie kwestionują wybranych punktów końcowych. Są one zbliżone do określonych w zapisach programu lekowego parametrów monitorowania leczenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań / zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń / działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu oraz ryzykiem wycofania z badań / zgonu z powodu działań / zdarzeń niepożądanych). 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną bezpośrednio porównujące interwencję z wybranymi komparatorami (ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranego komparatora). Badania eksperymentalne, w których udział brało co najmniej 10 chorych przyjmujących oceniany lek. Badania obserwacyjne, w których w każdej z ocenianych grup udział brało co najmniej 100 chorych. Publikacje pełnotekstowe oraz materiały konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań dla fingolimodu włączonych do analizy. 	Kryteria selekcji uwzględniają badania zarówno o wyższej, jak i niższej wiarygodności.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania m.in. w: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano: EMA, europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, WHO UMC, URPLWMIpB, Netherland Pharmacovigilance Centre Lareb, Health Canada oraz Thompson Micromedex.

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

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 16-30.04.2019 r. przez dwóch niezależnych analityków, a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy trzeciego analityka). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Komentarz Analityków:

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library, dnia 31.07.2019 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania RCT dotyczące porównania technologii lekowej Xeomin względem placebo, 6 badań RCT dotyczących porównania Botoxu względem placebo oraz 6 badań RCT dotyczących porównania Dysportu względem placebo, badania te zostały zakwalifikowane do porównania pośredniego oceniającego skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin z produktem leczniczym Botox i Dysport.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej wnioskodawca włączył 6 badań o niższej wiarygodności, 18 opracowań wtórnych, w tym: 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą, 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy, 9 spulowanych analiz wtórnych badań pierwotnych oraz referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Xeominu stosowanego m. in. w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Wyniki z tych badań zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy, stanowiącej załącznik do analizy weryfikacyjnej Agencji.

Badania Kanovsky 2009, Elovic 2016 dotyczące produktu leczniczego Xeomin względem placebo zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim zarówno w zakresie skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa.

W zakresie skuteczności klinicznej porównanie pośrednie Xeomin vs. Botox uwzględniono następujące badania: dla Botoxu: Kaji 2010, Brashear 2002, Meythaler 2009, Simpson 1996. Porównanie pośrednie było możliwe dla zmiennych ciągłych dotyczących zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w poszczególnych grupach mięśni oraz zmiany względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym. W porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa uwzględniono następujące badania: dla Botoxu: Kaji 2010, Childers 2004 oraz Wolf 2012.

W zakresie skuteczności klinicznej porównanie pośrednie Xeomin vs. Dysport zostało przeprowadzone w oparciu o badania dla Dysportu: Gracies 2015, Hesse 1998 w oparciu o wszystkie możliwe do porównania punkty końcowe. Porównanie w zakresie oceny bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania dla Dysportu: Gracies 2015, Bakheit 2001, Bakheit 2000, McCrory 2009, Suputtitada 2005, uwzględniając ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, w tym ciężkich.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kanovsky i wsp. 2008 -2009</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Merz Pharmaceuticals GmbH</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak Zaślepienie: Tak (podwójnie); Klasyfikacja AOTMI: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 23 ośrodki kliniczne w 3 krajach - Czechach, na Węgrzech i w Polsce) Opis utraty chorych z badania: Tak Okres obserwacji: 12 – 20 tygodni Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</p>	<p>grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin) w maksymalnej dawce 400 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Interwencje dodatkowe: terapia lekami antyspastycznymi podawanymi ogólnoustrojowo lub benzodiazepinami oraz fizykoterapia.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci, po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udaru mózgu, poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i zginaczy palców kończyny górnej (definiowana jako obecność objawów klinicznych i wynik w skali Ashwortha ≥ 2), ocena w skali DAS ≥ 2, w jednym z 4 założonych celów terapeutycznych, terapia lekami antyspastycznymi podawanymi ogólnoustrojowo lub benzodiazepinami oraz fizykoterapia były dozwolone jeśli leczenie było stabilne na 2 tygodnie przed włączeniem do badania (fizykoterapia nie była jednak dozwolona w dniu, w którym dokonywano oceny skuteczności terapii toksyną), świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> inna przyczyna spastyczności niż udar, obustronny niedowład kończyny górnej, leczenie toksyną botuliny typu A w przebiegu 4 miesięcy poprzedzających badanie, poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolu lub a koholu, zabieg chirurgiczny kończyny górnej poddanej terapii, stałe przykurcze, inna hipertonia mięśniowa, 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. Disability Assessment Scale (DAS), ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali ang. Carer Burden Scale (CBS), całkowita ocena terapii, czas do uzyskania efektu leczenia oraz czas do zaniku efektu leczenia, ocena profilu bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • schorzenia neuromięśniowe takie jak syndrom Lamberta-Eatona, miastenia, stwardnienie zanikowe boczne, • aktualnie stosowane leczenie dokanałowo podawanym baklofenem, • poważny zanik docelowych mięśni, • nadwrażliwość na stosowany lek, • kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji, będące w ciąży lub karmiące. <p>Liczebność populacji: Grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin), N=73; Grupa kontrolna: placebo, N=75.</p>	
<p>Elovic 2014 - 2016 (PURE) Źródło finansowania Merz Pharmaceuticals GmbH</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym,</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie);</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, (46 ośrodków klinicznych w 7 krajach - Czechach, Niemczech, na Węgrzech, w Indiach, Polsce, Rosji i USA),</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</p>	<p>grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin) w maksymalnej dawce 400 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (18-80 lat) pacjenci, po przebyciu co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu, • postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym, definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 2 w każdym z tych miejsc, • kliniczna konieczność zastosowania toksyny botuliny typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin w całkowitej dawce 400 jednostek wobec spastycznej kończyny górnej, w opinii eksperta klinicznego, • brak stosowania toksyny botuliny typu A w przebiegu 12 poprzedzających miesięcy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna przyczyna spastyczności niż udar, • obustronny niedowład kończyny górnej lub niedowład cztero kończynowy, • stałe przykurcze w docelowych stawach, • poważny zanik docelowych mięśni, • wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu. <p>Liczebność populacji: Grupa badana: toksyna botuliny typu A (Xeomin), N=210; Grupa kontrolna: placebo, N=107.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorze klinicznym (postać kliniczna zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym) w 4. tygodniu od iniekcji, • odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (ocena w skali Ashwortha), • całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza (ang. Investigator's Global Impression of Change) w 4. tygodniu od iniekcji, • ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali ang. Disability Assessment Scale (DAS), • ocena profilu bezpieczeństwa.
<p>Kaji 2010 Źródło finansowania GlaxoSmithKline K.K.</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 19 ośrodków w Japonii</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie);</p>	<p>grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox) w całkowitej dawce 200 - 240 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>W grupie wyższej dawki (200-240</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 20-80 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg i w okresie czasu co najmniej 6 miesięcy od udaru mózgu, • poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali MAS jako 3 lub 4 dla zginaczy nadgarstka oraz ≥ 2 dla zginaczy palców), • niesprawność, definiowana jako wynik w skali DAS wynoszący 2-3 w jednej z 4 domen skali DAS, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, • ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, • całkowita ocena terapii (ang. Clinical Global Impression), dokonywana w 11-punktowej skali,

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>jednostek) podawano po 50 jednostek toksyny botuliny typu A/placebo do 4 mięśni nadgarstka i palców oraz opcjonalnie do 2 mięśni kciuka (po 20 jednostek).</p>	<ul style="list-style-type: none"> •obustronne porażenie połowicze lub porażenie czterokończynowe, •stały przykurcz mięśni nadgarstka lub palców, •wcześniejsze leczenie toksyną botuliny, iniekcjami fenolem/etanolem, blokadą mięśni, dokałowo podawanym baklofenem, •stosowanie obwodowych środków zwiotczających mięśnie. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A (lek podawano w wyższej (200-240 jednostek) oraz niższej (120-150 jednostek) dawce, w analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla wyższej dawki leku: N=51,</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=26.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena profilu bezpieczeństwa.
<p>Brashear i wsp. 2002 Źródło finansowania Allergan</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, nie podano liczby ośrodków</p> <p>Opis metody randomizacji: bd</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p> <p>Hipoteza badawcza: brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>)</p>	<p>grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox) w całkowitej dawce 200 - 240 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Podawano po 50 jednostek toksyny botuliny typu A/placebo do 4 mięśni nadgarstka i palców oraz opcjonalnie do 2 mięśni kciuka (po 20 jednostek).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 21 lat, w okresie czasu co najmniej 6 miesięcy od udaru mózgu, • poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców kończyny górnej (definiowana jako wyn k w skali Ashwortha 3 lub 4 dla zginaczy nadgarstka oraz ≥ 2 dla zginaczy palców), • trudności w utrzymaniu higieny lub w ubieraniu, ból lub nieprawidłowe ułożenie nadgarstka lub palców (definiowane jako wyn k w skali DAS wynoszący 2-3), • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stały przykurcz lub poważny zan k mięśni spastycznej kończyny, • wcześniejsze lub planowane leczenie toksyną botuliny, iniekcjami fenolem lub alkoholem lub zabieg chirurgiczny, • zmiany schematu podawania doustnych leków antyspastycznych w poprzednich 3 miesiącach, • leczenie podawanym dokałowo baklofenem lub preparatami zaburzającymi neurotransmisję, • kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botuliny typu A, N=64;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=62.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, • ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS dla głównego celu terapeutycznego, • ocena korzyści z leczenia, • ogólna ocena profilu bezpieczeństwa.
<p>Meythaler i wsp. 2009 Źródło finansowania Allergan</p>	<p>Jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie skrzyżowanym,</p>	<p>grupa badana: toksyna botuliny typu A (Botox) w całkowitej dawce 300 - 400 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 19-80 lat, w okresie czasu co najmniej 6 miesięcy od udaru mózgu, • poudarowa, spastyczność nadgarstka i łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 3), 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, • ocena zakresu ruchów, • ocena jakości zdrowia, aktywności motorycznej;

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Nie</p> <p>Opis metody randomizacji: bd</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Pacjenci otrzymywali toksynę botulinową typu A (Botox) i placebo w 12-tygodniowych odstępach czasu.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali iniekcje do mięśni nadgarstka, iniekcje do mięśni łokcia otrzymali wszyscy oprócz 3 chorych. Nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni.</p> <p>Interwencje dodatkowe: pacjenci poddani programowi terapeutycznemu, kontynuacja dotychczasowego leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kwalifikowano również chorych z wynikiem ≥ 2 w skali do oceny częstości skurczów w spastycznej kończynie, z lub bez utrwalonego zniekształcenia, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia: nie podano.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A, następnie placebo, N=11;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, następnie toksyna botulinowa typu A, N=10.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena sprawności chorego
<p>Simpson i wsp. 1996 Źródło finansowania Allergan</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 3 ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych</p> <p>Opis metody randomizacji: bd</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 16 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>).</p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox) w całkowitych dawkach: 75, 150 i 300 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Całkowita dawka 150 jednostek: do mięśni nadgarstka podawano: zginacz promieniowy nadgarstka (30 jednostek), zginacz łokciowy nadgarstka (20 jednostek) oraz do mięśnia dwugłowego ramienia (100 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po przebyciu 9 miesięcy lub wcześniej udarze mózgu, • poudarowa, spastyczność zginaczy nadgarstka i łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha $\geq 2,5$) z minimalnym wynikiem dla zginaczy wynoszącym 2 w obydwu stawach, • stabilny stan kliniczny w okresie co najmniej 2 miesięcy poprzedzających badanie, • zgoda na terapię antyspastyczną. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwale przykurcze, • wcześniejsza terapia BTX-A, • zabiegi neurologiczne lub chirurgiczne w badanej kończynie, • schorzenia neuromięśniowe. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupy badane: toksyna botulinowa typu A, w dawce: 75 jednostek: N=9; 150 jednostek: N=9; 300 jednostek: N=9; w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawkowania wynoszącego 150 jednostek.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=10.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali AS, raportowana jako zmiana względem wartości początkowej, • ocena jakości zdrowia, • całkowita ocena terapii w 9-stopniowej skali, • ocena siły chwytu, • ocena profilu bezpieczeństwa.
<p>Childers i wsp. 2004 Źródło finansowania Allergan.</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie</p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox) w całkowitych dawkach: 90, 180</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 21-80 lat o masie ciała co najmniej 60 kg, 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS,

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 19 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych)</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak, bd. dotyczących utajenia kodu randomizacji</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: II A</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p> <p>Hipoteza badawcza: brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>).</p>	<p>i 360 jednostek, jednorazowa iniekcja domięśniowa, w przypadku utrzymywania się spastyczności dozwolona była kolejna iniekcja po co najmniej 12 tygodniach przerwy.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowa iniekcja domięśniowa, w przypadku utrzymywania się spastyczności dozwolona była kolejna iniekcja po co najmniej 12 tygodniach przerwy.</p> <p>Całkowita dawka 180 jednostek: do mięśni nadgarstka podawano: zginacz promieniowy nadgarstka (30 jednostek), zginacz łokciowy nadgarstka (20 jednostek), do 2 mięśni palców po 15 jednostek oraz do mięśnia dwugłowego ramienia (100 jednostek).</p> <p>Interwencje dodatkowe: dozwolona była konwencjonalna terapia antyspastyczna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w okresie czasu co najmniej 6 tygodni od udaru mózgu, zdiagnozowanego przez neurologa, poudarowa, ogniskowa spastyczność kończyny górnej (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 3 dla mięśni nadgarstka oraz ≥ 2 dla mięśni łokcia), pisemna zgoda na udział w badaniu i dostosowanie się do zasad badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie usztywnienia stawu kończyny ze spastycznością, stały przykurcz lub poważny zanik mięśni spastycznej kończyny, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych układu oddechowego (natężona objętość wydechu w 1 sekundzie lub nasiloną pojemność życiowa płuc poniżej 65% normy), poprzednie lub planowane leczenie toksyną botulinową, iniekcjami fenolem lub zabieg chirurgiczny, leczenie preparatami zaburzającymi neurotransmisję, udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających badanie, schorzenia neuromięśniowe takie jak zespół Lamberta-Eatona, miastenia, stwardnienie zanikowe boczne lub jakakolwiek inna choroba mogąca mieć wpływ na przebieg badania, nadwrażliwość na stosowany lek lub substancje pomocnicze, kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A, w dawce: 90 jednostek: N=21; 180 jednostek: N=23; 360 jednostek: N=21; w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawkowania wynoszącego 180 jednostek.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=26.</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowita ocena terapii raportowana w 9-stopniowej skali, ocena bólu, ocena stopnia niesprawności w 5 punktowej skali, ocena jakości życia, cena profilu bezpieczeństwa.
<p>Wolf i wsp. 2012 <u>Źródło finansowania</u> Allergan.</p>	<p>Jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Nie</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak, bd. dotyczących</p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox) w całkowitej dawce do 300 jednostek, jednorazowa iniekcja domięśniowa.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, jednorazowa iniekcja domięśniowa.</p> <p>Całkowita dawka do 300 jednostek,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowany udar w okresie czasu od 3-24 miesięcy przed włączeniem do badania, jednostronna, ogniskowa spastyczność kończyny górnej w obrębie mięśni nadgarstka lub palców, zdolność do rozpoczęcia wyprostowania nadgarstka o co najmniej 10° z całkowicie zgiętej pozycji, z przedramieniem obróconym wewnątrz, aktywne zgięcie i odwodzenie ramienia o 45° i nie mniej niż -30° wyprostowanie łokcia, 	<ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena stanu zdrowia u pacjentów po udarze, ocena zakresu ruchów, ocena funkcji motorycznych spastycznej kończyny, ocena profilu bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>utajenia kodu randomizacji</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 12 - 16 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>).</p>	<p>iniekcje podawano do mięśni palców i nadgarstka, nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni.</p> <p>Interwencje dodatkowe: pacjenci w obydwu grupach objęci byli programem ćwiczeń terapeutycznych spastycznej kończyny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość powtórzenia powyższych ruchów 3 razy w ciągu minuty, • wolicjonalna aktywacja prostownika nadgarstka i palca mięśni zginaczy potwierdzona badaniem elektromiograficznym; • wynik uzyskany w kwestionariuszu Mini-Mental State Exam ≥ 24, • zdolność do przestrzegania zasad badania i udziału w wizytach kontrolnych, • brak stosowania dodatkowej terapii zajęciowej lub fizykoterapii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie toksyną botulinową w okresie poprzedzającego roku lub iniekcjami fenolem/ alkoholem w okresie poprzedzających 6 miesięcy, • usztywnienie kończyny, • utrwalone przykurcze w stawach, • alergia lub nadwrażliwość na lek, • infekcja lub schorzenia dermatologiczne w miejscu iniekcji, • uczestnictwo w innym badaniu, • kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania, • spodziewane zastosowanie innych terapii zmniejszających spastyczność. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A, N=12.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=13.</p>	
<p>Gracies 2015, O'Dell 2018, Marciniak 2017</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Ipsen.</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 34 ośrodki kliniczne w 9 krajach</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: do 24 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport) w całkowitej dawce 500 lub 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Iniekcje podawano do mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśniętych palców rąk i zgięcia w stawie łokciowym, grupa mięśni z najwyższym wynikiem w skali MAS traktowana była jako pierwotna docelowa grupa mięśniowa (ang. primary target muscle group);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (18-80 lat) pacjenci, po przebyciu co najmniej 6 miesięcy wcześniej udarze mózgu lub urazowym uszkodzeniu mózgu, • niedowład połowiczny, • spastyczność definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 w pierwotnej docelowej grupie mięśniowej spastycznej kończyny górnej (wobec chorych leczonych wcześniej toksyną botulinową typu A wynik w skali MAS ≥ 3), • ocena w skali DAS ≥ 2, w podstawowym założonym celu terapeutycznym (jedna z 4 domen), • kąt spastyczności co najmniej 10° w docelowej grupie mięśniowej i średni wynik w Modified Frenchay Scale wynoszący 1-8. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenia pasywnego zakresu ruchów w spastycznej kończynie, • fizjoterapia rozpoczęta w okresie 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania, 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS, dla głównego celu terapeutycznego, • całkowita ocena terapii przeprowadzana przez lekarzy (ang. Physician Global Assessment; PGA), • ocena jakości życia, • ocena profilu bezpieczeństwa. • analiza wpływu dawki leku na obserwowane efekty. • ocena skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych toksyną botulinową typu A.

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		PTMG). Dodatkowo iniekcje podawano do co najmniej 2 dodatkowych mięśni łokcia, nadgarstka, palców lub ramienia (dawki podawane do poszczególnych mięśni przedstawiono jako wstrzykiwane objętości toksyny botulinowej typu A/placebo). Interwencje dodatkowe: dotychczas stosowane, stabilne leczenie.	<ul style="list-style-type: none"> leczenie toksyną botulinową w okresie poprzedzających 4 miesiące, spodziewane leczenie toksyną botulinową typu A dolnej kończyny w okresie trwania badania, wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu, a kochołu lub zabieg chirurgiczny w obrębie podlegającej leczeniu kończynie, schorzenie zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia toksyną botulinową typu A, poważne zaburzenie neurologiczne (inne niż niedowład), mogące mieć wpływ na wydajność funkcjonalną pacjenta. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A, w dawce: 500 jednostek: N=81; 1000 jednostek: N=81;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=81.</p>	
Hesse i wsp. 1998 <u>Źródło finansowania</u> Speywood Pharmaceuticals Ltd.	<p>Jednośrodkowe (Niemcy), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Nie</p> <p>Opis metody randomizacji: bd</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: bd.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i>)</p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport) w całkowitej dawce 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Podawano po 250 jednostek toksyny botulinowej typu A/placebo do mięśnia dwugłowego ramienia i mięśnia ramiennego oraz po 125 jednostek do mięśnia zginacza palców powierzchownego, zginacza palców głębokiego oraz zginacza nadgarstka promieniowego i łokciowego.</p> <p>Interwencje dodatkowe: fizjoterapia.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, po przebyciu 6-12 miesięcy wcześniej udarze mózgu, ciężka spastyczność kończyny górnej, definiowanej jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 3 dla mięśni łokcia, nadgarstka lub palców, niefunkcjonalność spastycznej kończyny (brak możliwości wykonania selektywnych ruchów za wyjątkiem wyprostów obręczy barkowej) pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> utrwalone przykurcze mięśni, wcześniejsze leczenie toksyną botulinową typu A, wcześniejsze stosowanie czynników neurologicznych lub zabiegów chirurgicznych w obrębie spastycznej kończyny, poważne zaburzenia poznawcze <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A: N=6;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=6.</p> <p>W badaniu uwzględniono 2 dodatkowe grupy, toksyny botulinowej typu A i placebo, otrzymujące dodatkowo elektrostymulację – z uwagi na dodatkowo zastosowaną interwencję grupy te nieuwzględniono w niniejszej analizie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena pozycji kończyny, ocena stopnia niesprawności pacjentów, ocena bólu, ocena profilu bezpieczeństwa.
Bakheit i wsp. 2001 <u>Źródło finansowania</u> Ipsen Limited	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w	grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport) w całkowitej dawce 1000 jednostek,	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, po przebyciu co najmniej 3 wcześniej udarze mózgu, niedowład połowiczy i umiarkowana do ciężkiej spastyczność kończyny 	<ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania,

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>układzie równoległym,</p> <p>Wielośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 7 ośrodków klinicznych</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: bd.</p> <p>Okres obserwacji: 16 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Podawano 300-400 jednostek toksyny botulinowej typu A/placebo do mięśnia dwugłowego ramienia, 150-250 jednostek do mięśnia zginacza palców powierzchownego, oraz po 150 jednostek do zginacza palców głębokiego oraz zginacza nadgarstka promieniowego i łokciowego.</p>	<p>górną, definiowaną jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 w co najmniej dwóch z mięśni łokcia, nadgarstka lub palców oraz wynik 1+ w pozostałym obszarze,</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrwalone przykurcze mięśni, • leczenie toksyną botulinową typu A w okresie poprzedzającym 6 miesięcy, • wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu, a alkoholu lub czynnikami neurolytycznymi w obrębie kończyny górnej. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A: N=27;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=32.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena bólu, • całkowita ocena terapii, • ocena profilu bezpieczeństwa.
<p>Bakheit i wsp. 2000</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Ipsen Limited</p>	<p>Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wielośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 11 ośrodków klinicznych w Europie</p> <p>Opis metody randomizacji: bd</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 16 tygodni</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport) w całkowitej dawce 500 lub 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Całkowita dawka 500 jednostek: po 75 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 200 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Całkowita dawka 1000 jednostek: po 150 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 400 jednostek do</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, po przebytym co najmniej 3 miesiące wcześniej udarze mózgu, • umiarkowana do ciężkiej spastyczność kończyny górnej, definiowanej jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 dla mięśni łokcia, nadgarstka lub palców. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrwalone przykurcze mięśni, • wcześniejsze leczenie toksyną botulinową, • wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolu, a alkoholu lub czynnikami neurolytycznymi lub wstrzyknięciami do punktu motorycznego w obrębie kończyny górnej. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A: w dawce: 500 jednostek: N=22; 1000 jednostek: N=22;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=19.</p> <p>W badaniu analizowano również dawkę 1500 jednostek, niezgodną z zapisami programu lekowego i w związku z tym nie uwzględnioną w niniejszej analizie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena zakresu ruchów i bólu, • ocena ogólnego funkcjonowania, • całkowita ocena terapii, • ocena profilu bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		mięśnia dwugłowego ramienia. Interwencje dodatkowe: nie podano		
<p>McCrory i wsp. 2009, Turner-Stokes i wsp. 2010 <u>Źródło finansowania</u> Ipsen Pty Ltd.</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 6 ośrodków w Australii</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie);</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority</p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport), 2 serie iniekcji domięśniowych, pierwsza w całkowitej dawce 750-1000 jednostek, druga (po 12 tygodniach) w całkowitej dawce 500-1000 jednostek.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, 2 serie iniekcji domięśniowych.</p> <p>Podawano po 150 jednostek do następujących mięśni w I cyklu: zginacz promieniowy nadgarstka i zginacz łokciowy nadgarstka, 200 jednostek do mięśnia zginacza powierzchownego palców, 150 do mięśnia zginacza głębokiego palców, 300 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia oraz 100 jednostek do zginacza kciuka.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie podano.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci po przebytym co najmniej 6 wcześniej udarze mózgu, • umiarkowana do poważnej spastyczność ramienia (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2 w co najmniej dwóch z trzech analizowanych grup mięśni – nadgarstka, palców, łokcia i wynik minimum 1+ dla trzeciego obszaru), • możliwości poznawcze i komunikacyjne wystarczające do wydania pisemnej zgody na leczenie, • ustabilizowana terapia doustnie podawanymi lekami anty-spastycznymi w okresie miesiąca poprzedzającego badanie, • stabilne wyniki oceny spastyczności i niesprawności w okresie 4 tygodni przed wizytą początkową, • świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważny przykurcz lub inne neurologiczne zaburzenie, • jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych, • poprzednie leczenie toksyną botulinową typu A (w okresie 120 dni poprzedzających badanie) lub wcześniejsze leczenie iniekcjami fenolem lub dokanałowo podawanym baklofenem spastyczności ramienia. <p>Liczebność populacji: Grupa badana: toksyna botulinowa typu A: N=54; Grupa kontrolna: placebo, N=42.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena jakości życia, ocena bólu i depresji, • ocena założonych celów, • całkowita ocena korzyści z terapii, • ocena obciążenia opiekunów, • ocena profilu bezpieczeństwa. • ocena założonych celów.
<p>Suputtitada i wsp. 2005 <u>Źródło finansowania</u> Ipsen Limited</p>	<p>Jednośrodkowe (Tajlandia), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w układzie równoległym,</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Nie</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak, bd. dotyczący utajnienia kodu randomizacji</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie);</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA</p>	<p>grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport), w całkowitej dawce 500 lub 1000 jednostek, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>- grupa kontrolna: placebo, jednorazowe iniekcje domięśniowe.</p> <p>Całkowita dawka 500 jednostek: po 75 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku powyżej 15 lat, • jakkolwiek przyczyna spastyczności (udar, pourazowe uszkodzenie mózgu, uszkodzenie rdzenia kręgowego, stwardnienie rozsiane lub inna neurodegeneracyjna choroba), • spastyczność kończyny górnej, • stabilny stan kliniczny i neurologiczny, • brak zaburzeń poznawczych, • co najmniej 6-miesięczna rehabilitacja, • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowite porażenie (stopień oceny mocy < 2 w docelowych segmentach), 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena zakresu ruchu i ogólnego funkcjonowania, • ocena bólu, • ocena profilu bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Opis utraty chorych z badania: bd.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p> <p>Hipoteza badawcza: brak informacji o podejściu do testowej hipotezy (prawdopodobnie superiority)</p>	<p>nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 200 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Całkowita dawka 1000 jednostek: po 150 jednostek do następujących mięśni: zginacz promieniowy nadgarstka, zginacz łokciowy nadgarstka, zginacz powierzchowny palców, zginacz głęboki palców oraz 400 jednostek do mięśnia dwugłowego ramienia.</p> <p>Interwencje dodatkowo: pacjenci dodatkowo objęci programem rehabilitacyjnym, dozwolone stosowanie koniecznych terapii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • trwałe przykurcz spastycznej kończyny, • nadwrażliwość na stosowany lek lub substancje pomocnicze, • schorzenia neuromięśniowe takie jak zespół Lamberta-Eatona, miastenia lub stwardnienie zanikowe boczne, • niekontrolowana choroba systemowa, • kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania, • poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolem lub zabieg chirurgiczny, • jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych, • zanik mięśni leczonej kończyny. <p>Liczebność populacji:</p> <p>Grupa badana: toksyna botulinowa typu A: w dawce 500 jednostek: N=15; w dawce 1000 jednostek: N=5;</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=15.</p> <p>W badaniu analizowano również dawkę 350 jednostek, jednak ponieważ jest ona niższa od sugerowanej w ChPL Dysport (500-1000 jednostek), nie została uwzględniona w niniejszej analizie.</p>	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook.

Wyniki oceny randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych przez wnioskodawcę zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędów systematycznych badania Kanovsky wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędów	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją uwzględniającą ośrodki w których przeprowadzono badanie. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: Nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędów	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych

Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Elovic i wsp. 2016 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja blokowa z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych ze stratyfikacją uwzględniającą płeć. Komentarz: metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest stratyfikacja.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Zastosowano utajenie kodu randomizacji przy wykorzystaniu programu komputerowego RANCODE, version 3.6. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Lek i placebo podawano w takiej samej objętości, nie podano bardziej szczegółowych informacji na temat sposobu zamaskowania.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, podano liczbę osób wycofanych/utraconych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Protokół leczenia został zmodyfikowany po zrandomizowaniu pierwszych 58 chorych do badania. Komentarz: Podano wyniki dla populacji pacjentów po zmodyfikowaniu protokołu, jak również dla wszystkich chorych włączonych do badania, modyfikacja protokołu nie miała znaczącego wpływu na raportowane wyniki dla analizowanych punktów końcowych.

Tabela. 15 Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kaji i wsp. 2010 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja blokowa. Komentarz: Metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest zastosowanie randomizacji blokowej.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Kod randomizacji był ukryty przez cały okres trwania badania. Komentarz: prawidłowa metoda ukrycia kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzone jedynie w populacji azjatyckiej.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Brashear i wsp. 2002 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: Nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę pacjentów, którzy przedwcześnie ukończyli badanie. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów systematycznego.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Meythaler i wsp. 2009 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Interwencje przygotowane przez niezależną pielęgniarkę według tablicy randomizacyjnej. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano bardziej szczegółowych informacji.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę pacjentów, którzy przedwcześnie ukończyli badanie. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w mało liczebnej grupie.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Simpson i wsp. 1996 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano bardziej szczegółowych informacji.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę pacjentów, którzy przedwcześnie ukończyli badanie. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w mało liczebnej grupie.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Childers i wsp. 2004 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Randomizacja komputerowa. Komentarz: brak szczegółowego opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne i przygotowywane przez osobę niezwiązaną z badaniem.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie i uczestniczyli w badaniu przez 6 tygodni, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w umiarkowanie liczebnej grupie.

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wolf i wsp. 2012 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja metodą permutowanych bloków. Komentarz: metoda randomizacji z ograniczeniem jakim jest zastosowanie randomizacji blokowej.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne i przygotowywane przez osobę niezwiązaną z badaniem.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, podano liczbę osób wycofanych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w umiarkowanie liczebnej grupie.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Gracies i wsp. 2015 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Komputerowo generowana lista randomizacyjna, randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych. Komentarz: prawidłowa metoda randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Utajenie kodu randomizacji z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej były identyczne, zastosowano metodę podwójnego pozorowania.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali lek i uzyskali ocenę w 4. tygodniu, w głównym punkcie końcowym.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędów systematycznego.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hesse i wsp. 1998 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu metody randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano liczby i przyczyn przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w mało licznej grupie.

Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bakheit i wsp. 2001 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Lista randomizacyjna, randomizacja blokowa. Komentarz: randomizacja z ograniczeniem, jakim jest randomizacja w blokach.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Lista randomizacyjna utajniona w centralnym ośrodku. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano liczby i przyczyn przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: Nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w umiarkowanie liczebnej grupie.

Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bakheit i wsp. 2000 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: w badaniu podano informację o zastosowaniu randomizacji, bez podania opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: starano się aby w każdym ośrodku przynajmniej 1 osoba oceniająca wyniki nie znała przydziału do grup.
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w umiarkowanie liczebnej grupie.

Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania McCrory i wsp. 2009 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Komputerowo generowana lista randomizacyjna. Komentarz: prawidłowa metoda randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Interwencja/placebo była zakodowana niezależnie w postaci numerów randomizacyjnych. Kod randomizacji został ujawniony dopiero po zakończeniu zbierania danych. Komentarz: kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: wygląd i sposób podania interwencji wnioskowanej i komparatora były identyczne.
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: osoby oceniające nie znały przydziału do grup do momentu zakończenia badania.
Niepełne dane na temat wyników	Ryzyko niemożliwe do określenia	Podano liczbę i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli lek.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Suputtitada i wsp. 2005 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Tablica randomizacyjna. Komentarz: brak szczegółów dotyczących metod randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano. Komentarz: nie podano czy kod randomizacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano bardziej szczegółowych informacji.
Zaślepienie oceny wyników badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących zamaskowania osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Niepełne dane na temat wyników	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano liczby i przyczyn przedwczesnego zakończenia badania przez pacjentów. Komentarz: ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Komentarz: badanie przeprowadzono w mało licznej grupie, randomizację do grupy stosującej Dysport w dawce 1000 jednostek wstrzymano po przeprowadzeniu iniekcji u 5 z 15 planowanych pacjentów, ze względu na zbyt mocno nasiloną słabość ramienia w wyniku terapii.

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Baricich i wsp. 2017 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Ocena ryzyka	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja komputerowa. Komentarz: prawidłowa metoda randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak informacji. Komentarz: brak informacji o utajeniu kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie pojedynczo zamaskowane. Komentarz: nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu zamaskowania w odniesieniu do pacjentów.
Zaślepienie oceny wyników badania	Wysokie ryzyko błędu	Badanie pojedynczo zamaskowane. Komentarz: osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych znały przydział do grup.
Niepełne dane na temat wyników	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji czy wszyscy chorzy ukończyli badanie. Komentarz: badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa, wyniki wskazują, że wszyscy chorzy ukończyli badanie.
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie ryzyko błędu	Komentarz: nie istnieją powody do wnioskowania o wybiórczym raportowaniu wyników.
Inne źródła błędów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie dotyczące wyłącznie oceny bezpieczeństwa, niewielka liczebność próby, grupy skrzyżowane.

4.1.3.3 Opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy

Tabela 28. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza
AS (ang. Ashworth scale)	Skala Ashwortha służy do oceny napięcia mięśniowego. Jest to pięciostopniowa skala w której: 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego. 1 – oznacza niewielkie zwiększenie napięcia powodujące "przytrzymanie" podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia-wyrostu. 2 – oznacza bardziej zaznaczone ograniczenie zgięcia, ale kończyna prostuje się i zgina z łatwością. 3 – oznacza znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania. 4 – oznacza kończynę unieruchomioną w zgięciu lub w wyproście. Niższy wynik w skali Ashwortha oznacza mniejsze napięcie mięśniowe, wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego
MAS (ang. modified Ashworth scale)	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) służy do oceny napięcia mięśniowego, w skali tej uwzględniono dodatkowy punkt w porównaniu do klasycznej skali Ashwortha, w związku z czym skala MAS jest skalą sześciostopniową. 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego. 1 – oznacza minimalne napięcie w końcowym zakresie ruchu. 1+ - oznacza nieznaczne zwiększenie napięcia mięśni wyczuwalne jako opór i zwolnienie w końcowej fazie ruchu. 2 – oznacza wzrost napięcia podczas całego ruchu, nie utrudniający ruchu. 3 - oznacza znaczne zwiększenie napięcia mięśni, ruch bierny utrudniony. 4 – oznacza kończynę unieruchomioną w zgięciu lub w wyproście. Niższy wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha oznacza mniejsze napięcie mięśniowe, wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego

DAS (ang. Disability Assessment Scale)	<p>Czterostopniowa skala służąca ocenie funkcjonalnej niesprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze. W skali tej oceniane są następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • higiena ręki (zakres maceracji, owrzodzenia lub infekcji dłoni; czystość dłoni, łatwość czyszczenia, obcinanie paznokci; wpływ niepełnosprawności związanej z higieną na inne pola funkcjonowania), • ubieranie się (zdolność do ubierania się; wpływ niepełnosprawności związanej z ubieraniem się na inne aspekty funkcjonowania), • nieprawidłowe ułożenie kończyny (liczba nieprawidłowości w ułożeniu kończyny), • ból (intensywność bólu lub dyskomfortu związanego ze spastycznością kończyny górnej; wpływ na codzienne aktywności), gdzie: 0 – oznacza brak niesprawności, 1 – oznacza łagodną niesprawność, 2 – oznacza umiarkowaną niesprawność, 3 – oznacza ciężką niesprawność
CBS (ang. Carer Burden Scale)	<p>Skala służąca ocenie obciążenia opiekuna chorego. Składa się z 4 następujących elementów: mycie dłoni, obcinanie paznokci, ubieranie, mycie pod pachą. Trudności w wykonywaniu powyższych zadań oceniane są w 5-stopniowej skali Likerta (od brak trudności do zadanie niemożliwe do wykonania), gdzie ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Suma wyników podzielona przez liczbę elementów daje ostateczny wynik oceny, gdzie 0 oznacza brak obciążenia opiekuna, a 4 maksymalne obciążenie opiekuna.</p>
GAS (ang. Goal Attainment Scale)	<p>Skala GAS służy do ilościowej oceny, w jakim stopniu został osiągnięty zamierzony cel procesu terapii. Przed rozpoczęciem wdrażania programu leczenia, interdyscyplinarny zespół terapeutyczny uzgadnia wraz z pacjentem i/lub jego opiekunem indywidualny cel terapii, biorąc pod uwagę zarówno to, że może nie zostać on osiągnięty, jak i to, że poprawa stanu pacjenta może być większa niż wstępnie zakładano. W oryginalnej procedurze wykorzystania skali GAS cele terapii opisuje się a priori, używając pięciu stopni z zakresu od -2 do 2. Wartości -1 odpowiada aktualny, wyjściowy stan pacjenta (jest to zalecane i pomocne w ustaleniu wyniku wyjściowego skali). Gdy nie jest możliwe pogorszenie w zakresie stawianego celu, stan wyjściowy określany jest na -2. Wartości 0 odpowiada osiągnięcie oczekiwanego celu terapii. Wartość -2 opisuje poziom mniejszy niż zaplanowany, tzn. pogorszenie w stosunku do stanu wyjściowego. Wartościom +1 i +2 odpowiada większa i dużo większa poprawa stanu pacjenta w odniesieniu do zaplanowanego efektu terapii.</p>
SFS (ang. Spasm Frequency Score)	<p>Skala służąca ocenie częstości skurczów mięśni w spastycznej kończynie. Wynik 0 oznacza brak skurczów, wynik 4 oznacza 10 lub więcej skurczów w ciągu dnia lub cały przykurcz.</p>
EQ-5D (ang. EuroQol five dimensions questionnaire)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia. Kwestionariusz EQ-5D obejmuje ocenę 5 domen: zdolność poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Wynik w każdej z domen określa się jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę.</p>

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących bezpośrednio ze sobą różne preparaty toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin vs Botox lub Dysport). Odszukano jedynie badanie RCT mające na celu porównanie oceny pracy serca po podaniu dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeomin vs Botox), opisane w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (z uwagi na zastosowanie wyższych od zalecanych z ChPL Xeomin i Botox dawek leków - ≥ 600 jednostek). Zidentyfikowano natomiast dwa badania randomizowane III fazy, w których bezpośrednio porównywano stosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) do placebo w leczeniu podarowej spastyczności kończyny górnej badanie Kanovsky i wsp. 2009 oraz Elovic i wsp. 2016 oraz liczne badania RCT dotyczące porównania stosowania produktu leczniczego Botox i Dysport względem placebo w analizowanej populacji. Badania te zostały wykorzystane do porównań pośrednich efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin względem produktów leczniczych Botox i Dysport, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Kanovsky i wsp. 2009

W badaniu Kanovsky i wsp. 2009, po tygodniu okresu wstępnego pacjenci (N=148) byli randomizowani do grupy przyjmującej toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin), N=73 lub placebo, N=75. Maksymalna ustalona dawka leku wynosiła 400 jednostek. Toksynę botulinową typu A/placebo podawano do wszystkich mięśni odpowiedzialnych za zgięcie nadgarstka i zaciśnięcie pięści. Inne spastyczne mięśnie kończyny górnej były poddawane terapii w zależności od indywidualnych potrzeb. Mediana podawanej dawki toksyny botulinowej typu A wynosiła 320 jednostek (średnia 307 jednostek, zakres: 80-435 jednostek). Dawkowanie leku było zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin oraz w proponowanym programie lekowym dla Xeominu. Przydzielone interwencje podawano do poszczególnych mięśni w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych. Iniekcje podawano do wszystkich mięśni prezentujących objawy kliniczne zgięcia dłoniowego w nadgarstku i zaciśniętych palców rąk, do pozostałych mięśni kończyny górnej iniekcje były dobierane indywidualnie. Zarówno w analizie skuteczności przeprowadzonej w populacji ITT obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, jak i w analizie bezpieczeństwa obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali przydzieloną interwencję uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W badaniu Kanovsky i wsp. 2009 obowiązkowe wizyty i ocena pacjentów następowały w 2., 4., 8. i 12. tygodniu po iniekcji. Po tym okresie czasu istniała możliwość przedłużenia okresu obserwacji do 20 tygodni, jeśli nie było konieczności nowej iniekcji. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania, pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii toksyną botulinową typu A w ramach 48-69-tygodniowej, otwartej fazy przedłużonej, w czasie której otrzymywali całkowitą dawkę 400 jednostek analizowanej interwencji z przerwami wynoszącymi co najmniej 12 tygodni (do 5 kolejnych podań).

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

W badaniu PURE - Elovic i wsp. 2016 Elovic i wsp. -[11] pacjenci (N=317) byli randomizowani do grupy przyjmującej toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin), N=210 lub placebo, N=107. W momencie rozpoczęcia badania lekarz ustalał jeden podstawowy docelowy wzorzec kliniczny - ang. primary target clinical pattern (PTCP), obejmujący postać kliniczną zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk lub zgięcia w stawie łokciowym. Do mięśni odpowiadających za PTCP podawano ustaloną dawkę toksyny botulinowej typu A/placebo, inne spastyczne mięśnie kończyny górnej były poddawane terapii w zależności od indywidualnych potrzeb. Maksymalna ustalona dawka leku wynosiła 400 jednostek. Wszyscy chorzy otrzymali dawkę 400 jednostek toksyny botulinowej typu A lub odpowiadającą objętość placebo, poza jednym pacjentem, który otrzymał 375 jednostek leku. Dawkowanie leku było zgodne z zalecanym w ChPL Xeomin. Przydzielone interwencje podawano do poszczególnych mięśni w postaci jednorazowych iniekcji domięśniowych. Pierwotny protokół badania został zmodyfikowany w odpowiedzi na jego ocenę dokonaną przez FDA. W zmodyfikowanym protokole, w przypadku otrzymania mniejszej dawki toksyny botulinowej typu A niż 400 jednostek do mięśni PTCP, brakująca część dawki powinna być podana do innych spastycznych mięśni kończyny górnej. Dodatkowo, w zmodyfikowanym protokole dodano punkt końcowy, jakim była całkowita ocena zmian dokonywana przez lekarza

(ang. Investigator's Global Impression of Change). Modyfikacje protokołu nastąpiły po zrekrutowaniu pierwszych 58 pacjentów do badania. Ocenę skuteczności w badaniu przeprowadzono w populacji chorych zrekrutowanych po zmodyfikowaniu protokołu badania (ang. full analysis set; FAS; N=259 (171 chorych w grupie badanej i 88 w grupie kontrolnej)). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ang. safety evaluation set; SES), N=317 (210 chorych w grupie badanej i 107 w grupie kontrolnej) Elovic i wsp. . W badaniu Elovic i wsp. 2016 okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania Elovic i wsp. , pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii toksyną botulinową typu A (Xeomin) w ramach 36tygodniowej, otwartej fazy przedłużonej, w czasie której otrzymywali stałą dawkę 400 jednostek analizowanej interwencji co 12 tygodni (czyli 3 kolejne podania).

Głównym punktem końcowym badania Elovic i wsp. 2016 była zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) w 4. tygodniu od iniekcji. W przypadku braku danych dla tego punktu końcowego, brakujące dane uzupełniano z wykorzystaniem metody LOCF (ang. last observation carried forward). W badaniu oceniano również odpowiedź na leczenie w 8. i 12. tygodniu od iniekcji. W referencji wyodrębniono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie (redukcja o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha) w poszczególnych grupach mięśni w 4. tygodniu od iniekcji, które mogły zostać poddane meta-analizie.

Tabela 29. Średnie dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin) oraz placebo, podawane do poszczególnych grup mięśni, odpowiedzialnych za 5 postaci klinicznych, w badaniu dotyczącym leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej

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

Tabela 30. Dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin), podawane do poszczególnych grup mięśni, w podstawowym docelowym wzorze klinicznym zgięcia w stawie łokciowym, zgięcia dłoniowego w nadgarstku, zaciśnięcia palców rąk, w badaniu dotyczącym leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej.

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

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

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

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

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

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

Głównym punktem końcowym badania Kanovsky i wsp. 2009 była odpowiedź na leczenie zginaczy nadgarstka w 4. tygodniu od iniekcji. Pacjentów odpowiadających na leczenie definiowano jako chorych z co najmniej 1-punktową poprawą (redukcją) wyjściowego wyniku w skali Ashwortha. W przypadku braku danych dla pozostałych analizowanych punktów końcowych, zakładano, że u chorych nie wystąpiła zmiana wyniku w kolejnych punktach czasowych [1]. Głównym punktem końcowym badania Elovic i wsp. 2016 była zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha w podstawowym docelowym wzorcu klinicznym (PTCP) w 4. tygodniu od iniekcji. W przypadku braku danych dla tego punktu końcowego, brakujące dane uzupełniano z wykorzystaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Tabela 32. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu od iniekcji oraz podczas wizyty końcowej (populacja ITT) [Kanovsky], (populacja FAS) [Elovic].

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

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

Wyniki meta-analizy wykazały, że zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów niż w ramieniu placebo, w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, zginaczy palców, zginaczy kciuka, zginaczy łokcia oraz nawracaczy przedramienia, w 4. tygodniu od iniekcji [1], [6]. Przeprowadzona meta-analiza obejmowała

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

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

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

w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

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

Tabela 11. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - odpowiedź na leczenie w 2., 8., 12. tygodniu od iniekcji oraz podczas wizyty końcowej (populacja ITT) [1], (populacja FAS) [6].

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku (zginacze nadgarstka)						
Tydzień 2.	[1]	45**/73 (61,6)	22**/73 (30,1)	RB=2,05 [1,40; 3,07]	<0,05	4 [3; 7]
				OR=4,22 [1,98; 8,99]	<0,001	
Tydzień 8.	[1]	49**/73 (67,1)	22**/73 (30,1)	RB=2,23 [1,54; 3,32]	<0,05	-
	[10]	90/171 (52,6)**	33/88 (37,5)**	OR=5,55 [2,55; 12,09]	<0,001	
Meta-analiza dla tygodnia 8. (random effects) Cochran Q=3,403, (df=1), p=0,065				RB=1,40 [1,05; 1,93]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (random effects) Cochran Q=3,403, (df=1), p=0,065				RB=1,74 [1,11; 2,73]	<0,05	5 [4; 8]
Tydzień 12.	[1]	31**/73 (42,5)	18**/73 (24,7)	RB=1,72 [1,08; 2,80]	<0,05	-
	[10]	59/171 (34,5)**	17/88 (19,3)**	OR=2,61 [1,12; 6,05]	0,026	
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,011, (df=1), p=0,916				RB=1,79 [1,13; 2,90]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,011, (df=1), p=0,916				RB=1,76 [1,25; 2,47]	<0,05	7 [5; 17]
Wizyta końcowa	[1]	29**/73 (39,7)	14**/73 (19,2)	RR=2,07 [1,22; 3,60]	<0,05	5 [3; 18]
				OR=3,64 [1,41; 9,40]	0,007	
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie palców rąk (zginacze palców)						
Tydzień 2.	[1]	50**/73 (68,5)	22**/75	RB=2,33	<0,05	3 [2; 5]

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
			(29,3)	[1,62; 3,48]		
				OR=5,31 [2,46; 11,44]	<0,001	
Tydzień 8.	[1]	44**/73 (60,3)	27**/75 (36,0)	RB=1,67 [1,19; 2,41]	<0,05	-
				OR=2,68 [1,29; 5,55]	0,008	
	[10]	82/171 (48,0)**	27/88 (30,7)**	RB=1,56 [1,12; 2,25]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,074, (df=1), p=0,785				RB=1,61 [1,25; 2,07]	<0,05	6 [4; 12]
Tydzień 12.	[1]	35**/73 (47,9)	23**/75 (30,7)	RB=1,56 [1,04; 2,39]	<0,05	-
				OR=2,00 [0,92; 4,34]	0,079	
	[10]	49/171 (28,7)**	19/88 (21,6)**	RB=1,33 [0,85; 2,13]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,27, (df=1), p=0,604				RB=1,44 [1,05; 1,96]	<0,05	12 [6; 190]
Wizyta końcowa	[1]	28**/73 (38,4)	17**/75 (22,7)	RB=1,69 [1,03; 2,83]	<0,05	7 [4; 122]
				OR=1,86 [0,84; 4,14]	0,128	
Grupa mięśni odpowiadająca za kciuk stale schowany w dłoni (zginacze kciuka)						
Tydzień 2.	[1]	16**/26 (61,5)	8**/31 (25,8)	RB=2,38 [1,26; 4,74]	<0,05	3 [2; 11]
				OR=16,50 [2,77; 98,33]	0,002	
Tydzień 8.	[1]	14**/26 (53,8)	14**/31 (45,2)	RB=1,19 [0,70; 2,03]	>0,05	-
				OR=3,31 [0,71; 15,43]	0,128	
	[10]	52/171 (30,4)**	23/88 (26,1)**	RB=1,16 [0,78; 1,78]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,005, (df=1), p=0,942				RB=1,17 [0,84; 1,63]	>0,05	-
Tydzień 12.	[1]	14**/26 (53,8)	10**/31 (32,3)	RB=1,67 [0,91; 3,15]	>0,05	-
				OR=11,87 [1,60; 87,85]	0,015	
	[10]	35/171 (20,5)**	20/88 (22,7)**	RB=0,90 [0,56; 1,47]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=2,383, (df=1), p=0,123				RB=1,10 [0,75; 1,61]	>0,05	-
Wizyta końcowa	[1]	11**/26 (42,3)	10**/31 (32,3)	RB=1,31 [0,67; 2,58]	>0,05	-
				OR=2,56 [0,44; 14,85]	0,294	
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie w stawie łokciowym (zginacze łokcia)						
Tydzień 2.	[1]	32**/54 (59,3)	15**/55 (27,3)	RB=2,17 [1,37; 3,58]	<0,05	4 [3; 8]
				OR=4,42 [1,80; 10,85]	0,001	

Odpowiedź na leczenie	Referencja	Grupa badana Xeomin; n/N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/N (%)	RB [95% CI]**	wartość p**	NNT [95% CI]**
				OR [95% CI]*	wartość p*	
Tydzień 8.	[1]	27**/54 (50,0)	22**/55 (40,0)	RB=1,25 [0,82; 1,92]	>0,05	-
				OR=1,52 [0,66; 3,52]	0,323	
	[10]	85/171 (49,7)**	28/88 (31,8)**	RB=1,56 [1,13; 2,23]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,661, (df=1), p=0,416				RB=1,45 [1,11; 1,89]	<0,05	7 [5; 23]
Tydzień 12.	[1]	23**/54 (42,6)	16**/55 (29,1)	RB=1,46 [0,88; 2,47]	>0,05	-
				OR=1,81 [0,69; 4,73]	0,225	
	[10]	52/171 (30,4)**	21/88 (23,9)**	RB=1,27 [0,84; 1,99]	>0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,163, (df=1), p=0,686				RB=1,34 [0,96; 1,88]	>0,05	-
Wizyta końcowa	[1]	21**/54 (38,9)	14**/55 (25,5)	RB=1,53 [0,88; 2,69]	>0,05	-
				OR=1,97 [0,75; 5,18]	0,169	
Grupa mięśni odpowiadająca za nawracanie przedramienia (nawracacze przedramienia)						
Tydzień 2.	[1]	16**/35 (45,7)	10**/38 (26,3)	RB=1,74 [0,93; 3,33]	>0,05	-
				OR=3,62 [0,99; 13,17]	0,051	
Tydzień 8.	[1]	18**/35 (51,4)	11**/38 (28,9)	RB=1,78 [1,00; 3,25]	>0,05	-
				OR=3,25 [1,01; 10,48]	0,048	
	[10]	64/171 (37,4)**	20/88 (22,7)**	RB=1,65 [1,09; 2,56]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 8. (fixed effects) Cochran Q=0,042, (df=1), p=0,838				RB=1,68 [1,19; 2,39]	<0,05	7 [5; 21]
Tydzień 12.	[1]	12**/35 (34,3)	11**/38 (28,9)	RB=1,18 [0,61; 2,32]	>0,05	-
				OR=2,45 [0,65; 9,25]	0,185	
	[10]	51/171 (29,8)**	15/88 (17,0)**	RB=1,75 [1,07; 2,95]	<0,05	-
Meta-analiza dla tygodnia 12. (fixed effects) Cochran Q=0,821, (df=1), p=0,365				RB=1,55 [1,03; 2,34]	<0,05	11 [6; 848]
Wizyta końcowa	[1]	10**/35 (28,6)	10**/38 (26,3)	RB=1,09 [0,52; 2,26]	>0,05	-
				OR=1,81 [0,46; 7,04]	0,394	
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie dłoniowe w nadgarstku, zaciśnięcie palców rąk lub zgięcie w stawie łokciowym (PTCP)						
Tydzień 8.	[6]	104/171 (60,8)	34/88 (38,6)	RB=1,57 [1,20; 2,13]	<0,05** <0,001*	5 [3; 11]
Tydzień 12.		68/171 (39,8)	22/88 (25,0)	RB=1,59 [1,08; 2,41]	<0,05** 0,004*	7 [4; 39]

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

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

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

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

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

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

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

- 5 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, u jednego chorego,
- 6 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców, u jednego chorego, • 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy łokcia, u jednego chorego,
- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni nawracaczy przedramienia, u jednego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni;
- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka, u jednego chorego,
- 12 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców, u jednego chorego,
- 11 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni nawracaczy przedramienia, u jednego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

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

- 4 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka i w grupie mięśni zginaczy łokcia, u jednego chorego,
- 3 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców i w grupie mięśni zginaczy kciuka, u jednego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie;
- 5 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy nadgarstka u jednego chorego,
- 7 pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi w grupie mięśni zginaczy palców u jednego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni.

Należy podkreślić, że po 8 tygodniach od iniekcji, u co najmniej 50% chorych w badaniu Kanovsky i wsp. 2009 nadal raportowano odpowiedź na leczenie we wszystkich grupach mięśni [1]. Autorzy badania referencyjnego podali, iż nie obserwowano istotnego wpływu analizowanych czynników (takich jak: wyniki w skali Ashwortha na początku badania, płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, wcześniejsze leczenie chorych oraz ośrodek kliniczny, w którym prowadzono badania) na uzyskany wynik, dotyczący prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie [1]. Raportowana przez pacjentów mediana czasu do wystąpienia efektów działania toksyny botulinowej typu A wynosiła 4 dni [95% CI: 3,0; 7,0], natomiast mediana czasu do zaniku efektu terapeutycznego 10 tygodni [95% CI: 9,0; 11,0] [1], [4]. Mediana czasu trwania efektu terapeutycznego wynosiła 12,4 tygodnia (87 dni) [2], [4].

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

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

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

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

Ponieważ w badaniach włączonych do porównania pośredniego zmianę napięcia mięśniowego oceniano różnymi skalami (5-punktowa skala Ashwortha, badania: Kanovsky i wsp. 2009, Elovic i wsp. 2016, Brashear i wsp. 2002, Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996 lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha, badanie Kaji i wsp. 2010, wyniki porównania przedstawiono w postaci standaryzowanej średniej różnicy (ang. standardized mean difference; SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych w skali ciągłej, w sytuacji gdy w badaniach stosowano różne skale pomiarowe do oceny tego samego punktu końcowego. W odniesieniu do porównania oceny niesprawności pacjentów ocenianej w tej samej skali DAS we wszystkich badaniach, wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (ang. weighted mean difference; WMD). W obliczeniach wartości SMD zastosowano metodę „Hedges’ adjusted g” uwzględniającą poprawkę na błąd związany z niewielkimi liczebnościami próby, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia z zastosowaniem testu Cohen’s d oraz Glass’s Δ , jak również obliczono wartości WMD z uwzględnieniem tylko tych badań, w których stosowano skalę AS (badania: Elovic i wsp. 2016, Brashear i wsp. 2002, Meythaler i wsp. 2009, Simpson i wsp. 1996).

Tabela 33. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana względem wartości początkowej w skali Ashwortha.

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox*
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,8±0,78** N=171 [10]	-0,5±0,75** N=88 [10]	-0,48±0,092** N=62 [13]	-1,66±0,110** N=64 [13]
			-0,48±0,67 N=26 [12]	-1,05±0,91 N=51 [12]
			-0,2±0,4 N=10 [15]	-0,8±1,0 N=9 [15]

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox*
		placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego	SMD = 3,89 [-1,16; 8,94]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12], [15]) Hedges' adjusted g <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 3,93 [-1,15; 9,01]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 4,48 [-0,13; 9,08]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> WMD = 0,87 [-1,27; 3,01]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [15]) <i>(Fixed effects inverse variance model)</i>			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,6±0,78** N=171 [10]	-0,4±0,75** N=88 [10]	-0,35±0,60 N=24 [12]	-1,01±0,97 N=48 [12]
			-0,4±0,7 N=10 [15]	-0,2±0,7 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,25 [-0,26; 0,76]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [12], [15]) Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,25 [-0,26; 0,76]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = 0,43 [-0,13; 0,99]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> WMD = -0,40 [-3,27; 2,47]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [15]) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,31±0,087** N=62 [13]	-1,07±0,117** N=64 [13]
			-0,20±0,41 N=25 [12]	-0,83±0,84 N=47 [12]
			-0,4±1,1 N=10 [15]	0,0±0,7 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 2,27 [-1,75; 6,29]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12], [15]) Hedges' adjusted g <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 2,28 [-1,76; 6,33]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 2,93 [-0,95; 6,80]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> WMD = 0,55 [-1,29; 2,38]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [15]) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni palców				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,7±0,78** N=171 [10]	-0,3±0,75** N=88 [10]	-0,37±0,66 N=26 [12]	-0,92±0,82 N=51 [12]
			-0,32±0,092** N=62 [13]	-1,34±0,135** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 4,19 [-3,69; 12,08]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 4,22 [-3,71; 12,15]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 5,38 [-4,67; 15,43]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> WMD = 1,26 [-0,88; 3,40]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox*
		placebo	placebo	
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,6±0,65** N=171 [10]	-0,4±0,75** N=88 [10]	-0,35±0,76 N=24 [12]	-0,86±0,79 N=48 [12]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,36 [-0,21; 0,92]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,36 [-0,20; 0,93]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,40 [-0,18; 0,99]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,26±0,60 N=25 [12]	-0,67±0,71 N=47 [12]
			-0,12±0,061** N=62 [13]	-0,78±0,138** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 3,04 [-2,37; 8,45]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 3,06 [-2,38; 8,50]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 5,40 [-4,53; 15,34]; p>0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model) WMD = 0,46 [-1,38; 2,30]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) (fixed effects inverse variance model)</p>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni kciuka				
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	-0,37±0,63 N=23 [12]	-0,66±0,54 N=44 [12]
			-0,62±0,171** N=62 [13]	-1,31±0,166** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 1,98 [-1,53; 5,48]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 1,99 [-1,54; 5,52]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 1,93 [-1,58; 5,44]; p>0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model) WMD = 0,49 [-1,38; 2,36]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) (fixed effects inverse variance model)</p>			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,75** N=88 [10]	-0,12±0,42 N=21 [12]	-0,60±0,57 N=42 [12]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,76 [0,15; 1,36]; p<0,05 Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,77 [0,16; 1,37]; p<0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 1,01 [0,33; 1,69]; p<0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,2±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	0,02±0,36 N=22 [12]	-0,30±0,55 N=41 [12]
			-0,31±0,156** N=62 [13]	-0,92±0,181** N=64 [13]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 1,96 [-0,94; 4,85]; p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13], [12]) Hedges' adjusted g</p>			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox*
		placebo	placebo	
<i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 1,97 [-0,94; 4,88]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 2,24 [-0,74; 5,21]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> WMD = 0,51 [-1,37; 2,39] p>0,05 (z uwzględnieniem badań [10], [13]) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>				
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS mięśni łokcia				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,7±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,3±0,5 N=10 [15]	-0,6±0,5 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	WMD = -0,10 [-2,38; 2,18]; p>0,05 <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
8-10 tygodni; średnia±SD	-0,6±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,4±0,7 N=10 [15]	-0,6±0,5 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	WMD = -0,10 [-2,58; 2,38]; p>0,05 <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
12-16 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	0,00±0,47 N=10 [14]	-0,63±0,53 N=8 [14]
			-0,5±0,5 N=10 [15]	-0,2±0,4 N=9 [15]
Wynik porównania pośredniego	WMD = -0,08 [-2,12; 1,96]; p>0,05 <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			

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

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

Tabela 34. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS, w założonym celu terapeutycznym.

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

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox*
		placebo	placebo	
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,4±0,56** N=88 [10]	-0,46±0,110** N=62 [13]	-0,88±0,125** N=64 [13]
			-0,32±0,56 N=25 [12]	-0,70±0,69 N=47 [12]
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,42 [-1,29; 2,13]; p>0,05 (fixed effects inverse variance model)			

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

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeominu względem Botoxu), w zakresie redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu względem Botoxu w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji).

Ograniczenia porównania pośredniego produktu leczniczego Xeomin względem produktu leczniczego Botox wg wnioskodawcy:

- w badaniach zastosowano różne skale do oceny napięcia mięśniowego (5-punktowa skala Ashwortha lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha), dlatego w celu porównania różnic pomiędzy grupami zastosowano standaryzowaną średnią różnic (SMD),
- podstawowym ograniczeniem przeprowadzonych porównań jest zastosowanie metody SMD, ponieważ metoda ta może się sprawdzać jedynie jeżeli różnice w skalach są niezbyt duże (co było spełnione) i wyniki tych skal mają rozkład normalny (w przypadku danych katégoricznych jest to trudne do spełnienia). Wszystkie zmienne (wartości punktów końcowych) uwzględnione w analizach powinny podlegać rozkładowi normalnemu, co w przypadku analizowanych punktów końcowych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest spełnione (z uwagi na porównywanie wartości zmian w ocenianym punkcie czasowym względem wartości początkowej oraz niewielkie liczebności w niektórych badaniach) i stąd bardzo ograniczona wiarygodność porównań pośrednich wykonanych z zastosowaniem SMD, jednak należy zauważyć, że była to jedyna dostępna metoda porównania ze sobą różnych preparatów toksyny botulinowej typu A, dodatkowo została wzmocniona analizami wrażliwości,
- rozbieżność w zakresie stosowanych dawek Botoxu w badaniach (od 150 do 400 jednostek), zakres ten jednak jest zgodny z zalecanym (wykluczono wyniki dla dawek przekraczających zalecane w programie lekowym analizowane w badaniach Simpson i wsp. 1996 [15] i Childers i wsp. 2004,
- w badaniu Meythaler i wsp. 2009 nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni, a zakres całkowitej dozwolonej dawki (300-400 jednostek) minimalnie przekraczał zapisy programu lekowego (do 360 jednostek),
- badanie Meythaler i wsp. 2009 miało charakter badania z grupami skrzyżowanymi dlatego w niniejszej analizie wykorzystano jedynie dane pochodzące z okresu przed cross-over,
- istniały niewielkie różnice w punktach czasowych od iniekcji, dla których raportowano wyniki (4. lub 6. tydzień), (8. lub 10. tydzień), (12. lub 16. tydzień), jednak powyższe przedziały czasowe odpowiadają: najwyżej, umiarkowanemu i zanikającemu efektowi działania toksyny botulinowej typu A,
- część wyników dla badań dotyczących porównania Xeominu względem placebo została przedstawiona na stronie rejestru badań klinicznych [4], [10],
- w części badań wartości średnie podano wraz z wartością SE lub 95%CI, które zostały przeliczone przez Autorów analizy na wartości SD,
- w niektórych porównaniach pośrednich istniały rozbieżności w liczebności porównywanych grup, wykazano też heterogeniczność włączonych wyników wymagającą zastosowania modelu efektów losowych (*random effects*),
- w badaniu Kaji i wsp. 2010 [12], wyniki oceny bezpieczeństwa podano zbiorczo dla dwóch grup placebo,
- w badaniu Childers i wsp. 2004 [16], dozwolona była kolejna iniekcja leku/placebo po co najmniej 12 tygodniach przerwy, którą otrzymało 73,6% chorych,

- do badania Childers i wsp. 2004 [16] włączano chorych z krótszym okresem od udaru, ostatecznie jednak średni czas od udaru wynosił w badaniu 25,8 miesięcy i uznano że nie przeszkadza to we włączeniu badania do porównania bezpieczeństwa terapii,
- okres obserwacji w badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wynosił od 12 do 24 tygodni,
- w badaniu Simpson i wsp. 1996 [15] nie zdefiniowano w opisie pod tabelą raportującą wyniki czy podane wartości dotyczą odchylenia standardowego (SD), jednak zarówno wartości jak i sposób raportowania danych w tekście sugeruje, że podano wartości SD,
- w badaniu Wolf i wsp. 2012 [17] nie podano nasilenia spastyczności w skali Ashwortha w momencie włączenia pacjentów do badania, jednak nie miało to znaczącego wpływu na wyniki, ponieważ badanie to zostało wykorzystane jedynie w odniesieniu do porównania profilu bezpieczeństwa terapii,
- w badaniu Wolf i wsp. 2012 [17] nie podano schematu dawek zastosowanych wobec poszczególnych grup mięśni,
- badanie Kaji i wsp. 2010 [12] przeprowadzono w populacji azjatyckiej,
- liczebności pacjentów w badaniach: Meythaler i wsp. 2009 [14], Simpson i wsp. 1996 [15] i Wolf i wsp. 2012 [17] były niewielkie i wynosiły około 10 pacjentów, dodatkowo w niektórych z włączonych badań pacjenci objęci byli programami terapeutycznymi lub mogli stosować inne terapie antyspastyczne, jednak każda dozwolona forma terapii stosowana była zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych, stąd efekt dodatkowego leczenia nie wpływał na raportowane wyniki porównania względem grup kontrolnych, mógł jednak mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego.

Komentarz Agencji:

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń, które nie zostałyby uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

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

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

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

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

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

Ponieważ w badaniach włączonych do badania pośredniego zmianę napięcia mięśniowego oceniano w różnych skalach (5-punktowa skala Ashwortha, badania: Kanovsky i wsp., Elovic i wsp. 2016 lub zmodyfikowana 6-punktowa skala Ashwortha, badania: Gracies i wsp. 2015, Hesse i wsp. 1999, wyniki porównania przedstawiono w postaci standaryzowanej średniej różnic (ang. *standardized mean difference*; SMD), która umożliwia porównanie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ocenianych w skali ciągłej, w sytuacji gdy w badaniach stosowano różne skale pomiarowe do oceny tego samego punktu końcowego. W odniesieniu do porównania oceny niesprawności pacjentów ocenianej w tej samej skali DAS we wszystkich badaniach, wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej ważonej różnic (ang. *weighted mean difference*; WMD). W obliczeniach wartości SMD zastosowano metodę „Hedges' adjusted g” uwzględniającą poprawkę na błąd związany z niewielkimi

liczebnościami próby, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia z zastosowaniem testu Cohen's d oraz Glass's Δ .

Tabela 36. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali Ashwortha

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport/ dawka
		placebo	placebo	
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni zginaczy nadgarstka				
4 tygodnie; średnia\pmSD	-0,8 \pm 0,78** N=171 [10]	-0,5 \pm 0,75** N=88 [10]	-0,2 \pm 0,6 N=79 [18]	500U -1,3 \pm 1,2 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,76 [0,34; 1,19]; p<0,05 Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,77 [0,34; 1,19]; p<0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 1,43 [0,93; 1,93]; p<0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
4-6 tygodni; średnia\pmSD	-0,8 \pm 0,78** N=171 [10]	-0,5 \pm 0,75** N=88 [10]	-0,2 \pm 0,6 N=79 [18]	1000U -1,5 \pm 1,1 N=79 [18]
			-0,33 \pm 0,378 N=6 [21]**	1000U -0,34 \pm 0,566 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,46 [-0,97; 1,88]; p>0,05 Hedges' adjusted g (DerSimonian and Laird random effects model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,46 [-0,97; 1,89]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 0,76 [-1,35; 2,87]; p>0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
12 tygodni; średnia\pmSD	-0,3 \pm 0,65** N=171 [10]	-0,1 \pm 0,66** N=88 [10]	-0,4 \pm 0,9 N=79 [18]	500U -0,7 \pm 1,0 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,01 [-0,40; 0,41]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,01 [-0,40; 0,41]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,03 [-0,38; 0,44]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
12 tygodni; średnia\pmSD	-0,3 \pm 0,65** N=171 [10]	-0,1 \pm 0,66** N=88 [10]	-0,4 \pm 0,9 N=79 [18]	1000U -0,8 \pm 1,1 N=79 [18]
			-0,16 \pm 0,454 N=6 [21]**	1000U -0,17 \pm 0,60 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,06 [-0,33; 0,46]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,06 [-0,33; 0,46]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,11 [-0,29; 0,51]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni palców				

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport/ dawka
		placebo	placebo	
4 tygodnie; średnia±SD	-0,7±0,78** N=171 [10]	-0,3±0,75** N=88 [10]	-0,3±0,7 N=79 [18]	500U -0,9±0,9 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,22 [-0,19; 0,64]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,22 [-0,19; 0,64], p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,32 [-0,11; 0,76], p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,7±0,78** N=171 [10]	-0,3±0,75** N=88 [10]	-0,3±0,7 N=79 [18]	1000U -1,1±1,1 N=79 [18]
			-0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -0,67±0,689 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,34 [-0,07; 0,75]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,35 [-0,06; 0,76]; p>0,05 (Cohen's d) (DerSimonian and Laird random effects model) SMD = 0,61 [0,17; 1,05]; p<0,05 (Glass's Δ) (DerSimonian and Laird random effects model)</p>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,1±0,7 N=79 [18]	500U -0,3±0,6 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,00 [-0,41; 0,41]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,00 [-0,40; 0,41]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = -0,02 [-0,43; 0,39]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,3±0,65** N=171 [10]	-0,1±0,66** N=88 [10]	-0,1±0,7 N=79 [18]	1000U -0,5±1,0 N=79 [18]
			0,17±0,398 N=6 [21]**	1000U -0,5±0,638 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,20 [-0,20; 0,60]; p>0,05 Hedges' adjusted g (fixed effects inverse variance model)</p> <p>Analiza wrażliwości: SMD = 0,20 [-0,20; 0,61]; p>0,05 (Cohen's d) (fixed effects inverse variance model) SMD = 0,32 [-0,09; 0,73]; p>0,05 (Glass's Δ) (fixed effects inverse variance model)</p>			
Zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS mięśni łokcia				
4 tygodnie; średnia±SD	-0,7±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,6 N=79 [18]	500U -1,0±1,0 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	<p>SMD = 0,35 [-0,07; 0,77]; p>0,05 Hedges' adjusted g</p>			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport/ dawka
		placebo	placebo	
	<i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,36 [-0,06; 0,78]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 0,73 [0,26; 0,19]; p<0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i>			
4-6 tygodni; średnia±SD	-0,7±0,65** N=171 [10]	-0,3±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,6 N=79 [18]	1000U -1,1±1,0 N=79 [18]
			0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -0,5±0,689 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,47 [0,06; 0,89]; p<0,05 Hedges' adjusted g <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,48 [0,07; 0,90]; p<0,05 (Cohen's d) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i> SMD = 0,89 [0,43; 1,36]; p<0,05 (Glass's Δ) <i>(DerSimonian and Laird random effects model)</i>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,7 N=79 [18]	500U -0,6±0,8 N=80 [18]
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,22 [-0,18; 0,63]; p>0,05 Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,23 [-0,18; 0,63]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = 0,27 [-0,15; 0,68]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			
12 tygodni; średnia±SD	-0,4±0,65** N=171 [10]	-0,2±0,66** N=88 [10]	-0,2±0,7 N=79 [18]	1000U -0,6±0,9 N=79 [18]
			0,16±0,454 N=6 [21]**	1000U -0,17±0,704 N=6 [21]**
Wynik porównania pośredniego	SMD = 0,19 [-0,21; 0,59]; p>0,05 Hedges' adjusted g <i>(fixed effects inverse variance model)</i> Analiza wrażliwości: SMD = 0,19 [-0,21; 0,59]; p>0,05 (Cohen's d) <i>(fixed effects inverse variance model)</i> SMD = 0,28 [-0,13; 0,69]; p>0,05 (Glass's Δ) <i>(fixed effects inverse variance model)</i>			

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

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

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

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

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

Tabela 12. Skuteczność kliniczna toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym

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

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

- średnia ważona różnic.

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

Ograniczenia porównania pośredniego produktu leczniczego Xeomin względem produktu leczniczego

Dysport wg wnioskodawcy:

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

fizjoterapeutycznym, co mogło zwiększać efektywność stosowania Dysportu,

- w badaniu Hesse i wsp. 1998 wyniki oceny napięcia mięśniowego podano jako wartość w 6. i 12. tygodniu, na podstawie tych danych Autorzy analizy obliczyli wartości zmian w powyższych punktach końcowych,
- w badaniu Gracies i wsp. 2015, w grupie 1000 jednostek, średnie dawki podawane do mięśni nadgarstka i palców nieznacznie przekraczały zalecane w programie lekowym (wartości średnie były zgodne – 400 jednostek, odchylenia standardowe wynosiły około 30 jednostek),
- w badaniu Bakheit i wsp. 2001, dozwolona dawka leku podawana do mięśnia zginacza palców powierzchownego nieco przekraczała zalecaną w programie lekowym (200 jednostek),
- w badaniach Bakheit i wsp. 2000 i w grupie 500 jednostek w badaniu Suputtitada i wsp. 2005, zastosowano nieco niższe od zalecanych w programie lekowym, dawki toksyny botuliny typu A, podawane do mięśni nadgarstka i palców (75 jednostek zamiast zalecanych 100),
- w badaniu McCrory i wsp. 2009 pacjenci otrzymywali 2 iniekcje leku w 12-tygodniowym odstępie, jednak wyniki tego badania zostały uwzględnione jedynie w ocenie bezpieczeństwa,
- do badania Suputtitada i wsp. 2005 [26] włączono chorych ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii i nie podano kryterium nasilenia spastyczności, jednak uwzględniając informacje zawarte w charakterystyce początkowej pacjentów, u 96% chorych przyczyną był udar, a nasilenie spastyczności wynosiło 4 punkty w skali MAS u 100% chorych,
- badanie Suputtitada i wsp. 2005 [26] przeprowadzone zostało w populacji azjatyckiej, włączano do niego pacjentów w wieku od 15 lat, jednak ostatecznie żaden z chorych nie był w wieku poniżej 35 lat.

Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag względem ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.1.2.1 Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Botox

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

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych (w tym ciężkich).

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox
		placebo	placebo	
Zdarzenia niepożądane – n/N (%)	21/73 (28,8) [1]	20/75 (26,7) [1]	21/37 (57) [12]	24/51 (47) [12]
	47/210 (22,4) [6], [7]	18/107 (16,8) [6], [7]	17/26 [16]	20/23 [16]
			3/13 (23) [17]	5/12 (42) [17]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,07 [0,69; 1,64]; p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Działania niepożądane – n/N (%)	2/73 (2,7**) [1]	3/75 (4**) [1]	3/37 (8) [12]	2/51 (4) [12]
	8/210 (3,8) [6]	2/107 (1,9) [6]	0/26 [16]	2/23 [16]
			0/13 (0) [17]	1/12 (8,3)** [17]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,11 [0,19; 6,58]; p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n/N (%)	4/73 (5,5) [4]	1/75 (1,3) [4]	1/37 (3) [12]	4/51 (8) [12]
	7/210 (3,3) [6], [7]	2/107 (1,9) [6], [7]	3/26 [16]	6/23 [16]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,98 [0,18; 5,21]; p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			

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

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

Komentarz Agencji:

Na podstawie porównania pośredniego dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A można wnioskować, iż preparaty te cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

4.2.1.2.2 Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w pośrednim porównaniu do produktu leczniczego Dysport.

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

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w porównaniu pośrednim do toksyny botulinowej typu A (Dysport).

typu A (Dysport) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych (w tym ciężkich).

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport/dawka
		placebo	placebo	
Zdarzenia niepożądane – n/N (%)	21/73 (28,8) [1]	20/75 (26,7) [1]	21/81 (26) [18]	500U 36/81 (44) [18]
	47/210 (22,4) [6], [7]	18/107 (16,8) [6], [7]	8/19 (42,1) [23]	500U 13/22 (59,1) [23]
			4/15 (23,7) [26]	500U 1/15 (6,7) [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,79 [0,48; 1,31]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Zdarzenia niepożądane – n/N (%)	21/73 (28,8) [1]	20/75 (26,7) [1]	21/81 (26) [18]	1000U 34/81 (42) [18]
	47/210 (22,4) [6], [7]	18/107 (16,8) [6], [7]	20/32 [22]	1000U 16/27 (18,2)** [22]
			8/19 (42,1) [23]	1000U 4/22 (59,1) [23]
			26**/42 (62) [24]	750-1000U [^] 36**/54 (67) [24]
4/15 (26,7) [26]	1000U 5/5 (100) [26]			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,03 [0,68; 1,55]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Działania niepożądane – n/N (%)	2/73 (2,7**) [1]	3/75 (4**) [1]	2/81 (2) [18]	500U 6/81 (7) [18]
	8/210 (3,8) [6]	2/107 (1,9) [6]	0/15 (0) [26]	500U 0/15 (0) [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,50 [0,08; 3,18]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Działania niepożądane – n/N (%)	2/73 (2,7**) [1]	3/75 (4**) [1]	2/81 (2) [18]	1000U 7/81 (9) [18]
	8/210 (3,8) [6]	2/107 (1,9) [6]	4**/42 (9,5) [24]	750-1000U [^] 3**/54 (5,5) [24]
			0/15 (0) [26]	1000U 5/5 (100) [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,64 [0,14; 2,90]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n/N (%)	4/73 (5,5) [4]	1/75 (1,3) [4]	3/81 (4) [18]	500U 3/81 (4) [18]
	7/210 (3,3) [6], [7]	2/107 (1,9) [6], [7]		
Wynik porównania pośredniego	RR=2,37 [0,32; 17,77]; p>0,05 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport/dawka
		placebo	placebo	
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n/N (%)	4/73 (5,5) [4]	1/75 (1,3) [4]	3/81 (4) [18]	1000U 3/81 (4) [18]
	7/210 (3,3) [6], [7]	2/107 (1,9) [6], [7]		
Wynik porównania pośredniego	RR=2,37 [0,32; 17,77]; p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			

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

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

Komentarz Agencji:

Na podstawie porównania pośredniego dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A można wnioskować, iż preparaty te tj. Xeomin i Dysport posiadają zbliżony profil bezpieczeństwa.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Xeomin:

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

Działania niepożądane, jakie mogą wystąpić niezależnie od wskazań, zostały opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin w sposób następujący:

- działania niepożądane związane z podaniem produktu: w związku z samym wstrzyknięciem może wystąpić ból, stan zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwaki, krwawienie i/lub siniaki;
- ból i niepokój związany z ukłuciem, który może prowadzić w konsekwencji do reakcji wazowagalnych, włącznie z przejściowym niedociśnieniem, nudnościami, szumem w uszach oraz omdleniem;
- miejscowe osłabienie mięśni;
- bardzo rzadko zgłaszane działania niepożądane występujące w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny w miejscu podania, wywołujące objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach)

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

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Przedawkowanie

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

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

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą .

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

Infekcja lub stan zapalny w miejscu planowanego wstrzyknięcia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Przed zastosowaniem produktu Xeomin lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.

Należy zachować ostrożność, aby do nie doszło do wstrzyknięcia produktu Xeomin do naczynia krwionośnego. W leczeniu dystonii szyjnej oraz spastyczności należy zachować ostrożność przy wstrzykiwaniu produktu Xeomin w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna, szczyty płuc lub przełyk.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Xeomin:

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

Nie należy przekraczać zalecanej dawki jednorazowej produktu Xeomin

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

Działania terapeutyczne neurotoksyny botulinowej typu A może się zwiększać lub zmniejszać po kolejnych wstrzyknięciach. Możliwe przyczyny zmian skutków klinicznych to różne techniki sporządzania roztworu, zastosowane odstępy między wstrzyknięciami, ostrzykiwane mięśnie i zmieniająca się w nieznacznym stopniu aktywność neurotoksyny wynikająca z zastosowanej procedury badań biologicznych lub wtórny brak odpowiedzi na leczenie.

Miejscowe i ogólne efekty rozprzestrzeniania się toksyny

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

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

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

Istniejące uprzednio zaburzenia nerwowo – mięśniowe

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

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

Produkt Xeomin należy stosować ostrożnie:

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

Reakcje nadwrażliwości

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

Postawanie przeciwciał

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

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

Wskazanie spastyczność kończyny górnej

Produkt Xeomin w leczeniu ogniskowej spastyczności był badany w skojarzeniu ze stosowanym standardowym schematem leczenia. Produkt ten nie zastępuje standardowych metod leczenia. Jest mało prawdopodobne by produkt Xeomin był skuteczny w poprawianiu zakresu ruchu w stawie dotkniętym przez utrwalony przykurcz.

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

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W przedstawionej przez wnioskodawcę dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowe informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Xeomin. Informacje uzyskano w wyniku przeszukania następujących stron internetowych:

- **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**
<http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- **European Medicines Agency**
<http://www.ema.europa.eu/ema/>
- **Food and Drug Administration**
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>;
<http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>
- **The Uppsala Monitoring Centre (WHO)**
<https://www.who-umc.org/>
- **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**
<https://www.lareb.nl/en>
- **Health Canada**
<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
- **Thompson Micromedex**
<https://www.micromedexsolutions.com>

EMA

W raporcie oceniającym Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, dotyczących neurotoksyny botulinowej typu A (150 kD) wolnej od białek kompleksujących (produkt leczniczy Xeomin) stwierdzono, że uznany jest fakt szerokiego stosowania neurotoksyny botulinowej typu A (150 kD) wolnej od produktów zawierających białka kompleksujących oraz stosunkowo niski odsetek występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w związku z ryzykiem rozprzestrzeniania się toksyny i dysfagii. Tym samym PRAC uznał, że uzasadnione są zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających neurotoksynę botulinową typu A (150 kD) wolnej od białek kompleksujących. CMDh przychylił się do wniosków naukowych poczynionych przez PRAC.

URPLWMIpB

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Xeomin na stronie URPLWMIpB (22.08.2019 r.)

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Xeomin na stronie FDA (22.08.2019 r.)

WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeomin, zostały dołączone do raportu Agencji.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach programu lekowego. W analizie minimalizacji kosztów Xeomin porównano z innymi preparatami zawierającymi toksyną botulinową typu A, tj. produktami leczniczymi Botox i Dysport. Horyzont dwuletni, oszacowania z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie analizy klinicznej przyjęto, że porównywane interwencje charakteryzują się taką samą skutecznością i profilem bezpieczeństwa. W analizie podstawowej iloraz konwersji (stosunek dawek zapewniający porównywalne efekty kliniczne) Xeomin : Botox : Dysport [redacted] na podstawie Ravenni 2012 i Scaglione 2016.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych, ich podania oraz diagnostyki.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ [zł]

Parametr	Xeomin	Botox	Dysport
	[redacted]		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]		[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Xeomin w miejsce leku [redacted] [redacted] Stosowanie leku Xeomin w miejsce leku Dysport jest natomiast [redacted]

Należy mieć na uwadze, że w wariantcie bez RSS wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać Botox i Dysport. W opinii analityków w obydwu wariantach analizy należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ, co pozwala uchwycić wpływ

propozycji RSS na wyniki analizy. Wariant uwzględniający dane DGL dla komparatorów bez RSS dla interwencji przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku Xeomin nad zidentyfikowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Xeomin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano wpływ m.in. ilorazu konwersji dawek, zużycia wnioskowanej technologii lekowej czy odsetka wykorzystania fiolek Dysport 300 (łącznie 31 scenariuszy). W opinii wnioskodawcy największy wpływ na wyniki ma zmiana ilorazu konwersji dawek.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów z uwagi na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dwuletni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, typ oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie zidentyfikował informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 12 analiz ekonomicznych, przy czym w 9 porównywało Xeomin z wybranymi komparatorami. W 8 przypadkach zastosowano analizę minimalizacji kosztów, a jedną analizę oparto na danych nieistotnych statystycznie. Wnioski z analiz nieprzekładalne na warunki polskie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach programu lekowego. Analiza z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną), w dwuletnim horyzoncie czasowym. Lek stosowany w ramach programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta), w ramach istniejącej grupy limitowej. W scenariuszu nowym produkt leczniczy Xeomin zastępuje produkty Botox i Dysport. Przedstawiono scenariusz minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej na podstawie sprawozdań NFZ dot. liczby pacjentów w programach lekowych. Udziały produkty leczniczego Xeomin w refundacji toksyny botulinowej 100 j. w scenariuszu nowym na podstawie danych z lat 2016-2018 dot. programów B.28 „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G24.3, G24.4, G24.5, G24.8, G51.3)” i B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu a (ICD-10 I61, I63, I69)” (25,5% w scenariuszu istniejącym, 24,8% w minimalnym i 33,2% w maksymalnym). Uwzględniono koszty substancji czynnych oraz nieróżniące koszty podania oraz monitorowania.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* dot. stosowania w ramach programu B.28 „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G24.3, G24.4, G24.5, G24.8, G51.3)”

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – wariant podstawowy [zł]

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – warianty skrajne [zł]

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne – wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Xeomin [redacted]

Należy mieć na uwadze, że w wariantcie bez RSS wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać Botox i Dysport. W opinii analityków w obydwu wariantach analizy należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ, co pozwala uchwycić wpływ propozycji RSS na wyniki analizy. Wariant uwzględniający dane DGL dla komparatorów bez RSS dla interwencji przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Deklarowana wielkość dostaw znacznie przekracza szacowane zapotrzebowanie na produkt leczniczy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Tak. Lek jest już refundowany w ramach programu lekowego w innych wskazaniach.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Tak. Lek jest już refundowany w innych wskazaniach, w osobnej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono scenariusz minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Poziom odpłatności, grupa limitowa i prawidłowe. Założenia modelu i dane wejściowe prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Oprócz scenariusza minimalnego i maksymalnego wnioskodawca przedstawił również jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano m.in. parametry związane z udziałami w rynku, ilorazem konwersji czy odsetka wykorzystania fiolek Dysport 300 (łącznie 16 scenariuszy). We wszystkich scenariuszach uwzględnienie RSS wiązało się z oszczędnościami dla NFZ. Największe wydatki dla NFZ wykazano w scenariuszach nieuwzględniających RSS dla Xeominu oraz kosztami komparatorów na podstawie DGL NFZ.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [redacted] oraz objęciu refundacją odpowiedników leku Cimzia (certolizumabum pegol), co wiązałoby się z obniżką ceny o 25%. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wprowadzenie tych dwóch rozwiązań wiązałoby się z oszczędnościami [redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 23.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA. Zastosowano słowo kluczowe „Xeomin”. Poszukiwano wytycznych w języku angielskim.

Odnaleziono trzy pozytywne (PBAC 2014, HAS, 2011, SMC 2011) oraz jedną negatywną (CADTH 2009) rekomendację. Opis rekomendacji oprócz PBAC 2014 za analizą weryfikacyjną AOTM-OT-4351-13/2014.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie/Uwagi
PBAC 2014	Xeomin w leczeniu dystonii szyjnej, kurczu powiek i poudarowej spastyczności kończyny górnej	<p>PBAC rekomenduje refundację leku Xeomin na podstawie porównania z lekiem Botox w analizie minimalizacji kosztów. Refundacja powinna odbywać się w ramach programu „Botulinum Toxin Program”, a lek powinien być przepisywany wyłącznie przez zarejestrowanych lekarzy ze specjalistycznymi kwalifikacjami.</p> <p>PBAC uznaje, że efektywność leku Xeomin jest nie-gorsza od efektywności leku Botox stosowanych w dawkach 1:1 w leczeniu dystonii szyjnej i kurczu powiek. We wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej przedstawiono wyłącznie porównanie pośrednie, które cechuje się niższą wiarygodnością, jednak na podstawie bezpośrednich dowodów w pozostałych wskazaniach PBAC uznaje, że efektywność leku Xeomin jest nie gorsza również w tym wskazaniu. W kwestii bezpieczeństwa stosowania obydwu produktów PBAC przedstawił analogiczne stanowisko.</p> <p>Pacjenci nie powinni stosować zamiennie leków Xeomin, Botox i Dysport. Lek nie powinien być przepisywany przez pielęgniarki.</p>
HAS 2011	Finansowanie produktu leczniczego Xeomin 100 jedn. LD50, proszek do sporządzania roztworu do iniekcji w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych	<p>Rekomenduje się włączenie produktu leczniczego Xeomin do listy leków szpitalnych i różnych służb medycznych w dawkach i wskazaniu zgodnymi z dopuszczeniem do obrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie/Uwagi:</u></p> <p>Produkt leczniczy Xeomin jest stosowany w leczeniu objawowym, w I linii farmakoterapii koniecznie w połączeniu z fizjoterapią. Jednakże dostępne dane nie są wystarczające do oceny oczekiwanego wpływu toksyny botulinowej typu A na poprawę funkcjonalności i niesprawności oraz wpływu na jakość życia pacjentów ze spastycznością nawet w krótkim okresie obserwacji.</p> <p>W świetle danych z badania klinicznego i z powodu braku badań porównujących Xeomin z jakimkolwiek aktywnym komparatorem, nie wydaje się, aby produkt leczniczy Xeomin miał jakikolwiek dodatkowy wpływ na wyniki leczenia w porównaniu z aktualnie dostępnymi innymi toksynami botulinowymi.</p> <p>Przeniesienie uzyskanych rezultatów z badań klinicznych (dop. AOTM: 2 badania dla Xeominu – <i>Kanovsky 2009</i> [Xeomin vs PLC] i <i>Barnes 2010</i> [różne rozcieńczenia Xeominu]) na praktykę kliniczną nie jest pewne: jedno badanie z ograniczoną liczbą pacjentów, różna wyjściowa charakterystyka porównywanych grup, brak danych na temat jednoczesnej fizjoterapii, ograniczony czas badań z długim okresem obserwacji itp.</p> <p>W świetle tych czynników i spójności z decyzjami [refundacyjnymi] dla innych toksyn botulinowych, nie wydaje się, aby Xeomin dawał spodziewaną dodatkową korzyść w tym wskazaniu.</p>
SMC 2011	Finansowanie produktu leczniczego Xeomin 100 jedn. LD50, proszek do sporządzania roztworu do iniekcji w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych	<p>Rekomenduje się włączenie produktu leczniczego Xeomin do listy leków refundowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W pacjentów, u których toksyna botulinowa typu A jest odpowiednią opcją terapii, produkt leczniczy Xeomin jest alternatywną formułą tej toksyny.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie/Uwagi
CADTH 2009	Finansowanie Xeominu w poudarowej spastyczności kończyny górnej	<p>Nie rekomenduje się włączenia Xeominu na listę leków refundowanych w poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Brak badań typu <i>head-to-head</i> porównujących Xeomin z Botoxem w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, dlatego też porównanie skuteczności Xeominu i Botoxu w ww. wskazaniu obarczone jest niepewnością,2. w jedynym RCT kontrolowanym placebo włączonym do przeglądu systematycznego dla Xeominu w poudarowej spastyczności kończyny górnej zanotowano istotną statystycznie przewagę Xeominu nad placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których zanotowano poprawę o 1 punkt w skali Ashwortha. Jednakże skala Ashwortha słabo koreluje z punktami końcowymi odnoszącymi się do funkcjonalności. Związek terapii Xeominu z funkcjonalnością pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej nie był jasny, a jakość życia nie była mierzona w ramach tego badania.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.07.2019 r., znak PLR.4600.4393.2018.9.PB (data wpływu do AOTMiT 15.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xeomin, Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jedn. LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej od białek kompleksujących, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909990643950

w ramach programu lekowego: „B.57. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Problem zdrowotny

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Spastyczność przyczynia się do: utrudnienia rehabilitacji i odzyskania sprawności ruchowej, bólu, utrudnienia higieny i samoobsługi, wycofania się z życia towarzyskiego i społecznego, gorszej samooceny, pogorszenia nastroju i jakości życia. Sprzyja ona także powstawaniu trwałych przykurczów, deformacji stawowych, odleżyn, zakrzepicy żyłnej oraz infekcji.

Udar mózgu – nagłe ogniskowe lub uogólnione zaburzenia czynności mózgu, utrzymujące się >24 godzin (o ile wcześniej nie spowodują zgonu albo nie wycofają się po leczeniu trombolitycznym), bez innej przyczyny niż naczyniowa.

Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65 rż. wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności kończyny górnej w Polsce oraz zarejestrowane wskazania, komparatorami dla produktu leczniczego Xeomin w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej są inne preparaty toksyny botulinowej typu A. Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnymi standardami leczenia toksynę botulinową powinno się stosować w połączeniu z rehabilitacją, o czym wyraźnie mówi punkt 3 programu lekowego B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A”. Doustne leki stosowane w leczeniu spastyczności poudarowej (powołując się na wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego), takie jak baklofen, dantrolen i tyzanidyna mają marginalne znaczenie. Wybór komparatorów należy zatem uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących bezpośrednio ze sobą różne preparaty toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin vs Botox lub Dysport). Odszukano jedynie badanie RCT mające na celu porównanie oceny pracy serca po podaniu dwóch różnych preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeomin vs Botox), opisane w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (z uwagi na zastosowanie wyższych od zalecanych z ChPL Xeomin i Botox dawek leków - ≥ 600 jednostek). Zidentyfikowano natomiast dwa badania randomizowane III fazy, w których bezpośrednio porównywano stosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin) do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej badanie Kanovsky i wsp. 2009 oraz Elovic i wsp. 2016 oraz liczne badania RCT dotyczące porównania stosowania produktu leczniczego Botox i Dysport względem placebo w analizowanej populacji. Badania te zostały wykorzystane do porównań pośrednich efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin względem produktów leczniczych Botox i Dysport, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botuliny typu A (Xeominu względem Botoxu), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego poudarowej spastyczności kończyny górnej. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu względem Botoxu w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali AS/MAS w grupie mięśni

zginaczy nadgarstka, palców i mięśni łokcia, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 16. tygodnia od iniekcji), oraz w grupie mięśni kciuka w okresie 4-6 i 12-16 tygodni od iniekcji. Jedynie w okresie 8-10 tygodni od iniekcji, w grupie mięśni kciuka raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botuliny typu A w postaci Botoxu nad Xeominem. Wyniki wszystkich analiz wrażliwości potwierdzają zależności obliczone w ramach analizy podstawowej.

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność dwóch różnych preparatów toksyny botuliny typu A (Xeominu względem Botoxu), w zakresie redukcji niesprawności chorych ocenianej w skali DAS. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu względem Botoxu w zmianie względem wartości początkowej wyniku w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4. do 12. tygodnia od iniekcji).

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

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

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów (Xeominu względem Botoxu, jak i Xeominu względem Dysportu). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem Xeominu względem wskazanych komparatorów w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Xeomin w miejsce leku [REDAKTOWANE] Stosowanie leku Xeomin w miejsce leku Dysport jest natomiast [REDAKTOWANE]

Należy mieć na uwadze, że w wariantcie bez RSS wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać Botox i Dysport. W opinii analityków w obydwu wariantach analizy należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ, co pozwala uchwycić wpływ propozycji RSS na wyniki analizy. Wariant uwzględniający dane DGL dla komparatorów bez RSS dla interwencji przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku Xeomin nad zidentyfikowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Xeomin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Xeomin [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy pozytywne (PBAC 2014, HAS, 2011, SMC 2011) oraz jedną negatywną (CADTH 2009) rekomendację.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności względem Wytycznych HTA AOTMiT z 2016 r.

14. Źródła

Badania randomizowane

Xeomin vs placebo

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

Botox vs placebo

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

Dysport vs placebo

- [18] Gracies J, Brashear A, Jech R i wsp. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *The lancet Neurology*. 2015;14(10):992-1001.
- [19] O'Dell MW, Brashea A, Jech R i wsp. Dose-Dependent Effects of AbobotulinumtoxinA (Dysport) on Spasticity and Active Movements in Adults With Upper Limb Spasticity: secondary Analysis of a Phase 3 Study. *PM and R* 2018 10:1 (1-10).
- [20] Marciniak C, McAllister P, Walker H i wsp. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *PM & R: journal of injury, function & rehabilitation*. 2017;9(12):1181-1190.
- [21] Hesse S, Reiter F, Konrad M i wsp. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 1998;12(5):381-388.
- [22] Bakheit AM, Pittock S, Moore AP i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8(6):559-565.
- [23] Bakheit A, Thilmann A, Ward A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2402-2406.
- [24] McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley I i wsp. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(7):536-544.
- [25] Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S i wsp. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *J Rehabil Med*. 2010;42(1):81-89.
- [26] Suputtitada A, Suwanwela N. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(4):176-184.

Wytyczne kliniczne

AAN 2016

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

AHA/ASA 2016

Winstein CJ, Stein J, Arena R., Bates B. Cherney LR, et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research Stroke. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Jun; 47 (6): e98-e169

ESO 2008	Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO). Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457–507.
PTN 2019	Wytyczne postępowania po udarze mózgu – zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2019, tom 15, supl. A
RCP 2018	Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines 2018

Wytyczne refundacyjne

CDATH 2009	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
HAS 2011	Haute Autorité de Santé. A Vis Sur Les Médicaments. Xeomin. Marzec 2011.
PBAC 2014	PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - INCOBOTULINUMTOXIN A, powder for solution for injection, 100LD50units, Xeomin. Lipiec 2014
SMC 2011	SMC; Scot ish Medicines Consortium. botulinum toxin type A, 50 and 100 LD ₅₀ units powder for solution for injection (Xeomin), No: 731/11 Wrzesień 2011

INNE

ChPL Botox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox
ChPL Dysport	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport
ChPL Xeomin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin
Obwieszczenie MZ z 27.06.19 r.	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01
Program lekowy	Program lekowy „Leczenie spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej Typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”
Raport OT.4351.13.2014	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”
Rekomendacja Prezesa AOTM	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 inie ctabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 500 j.m., w ramach programu lekowego - leczenie spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69)
Rekomendacja Prezesa AOTM	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 inie ctabile, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiołkę, fiołka z proszkiem, we wskazaniu leczenie spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69) w ramach programu lekowego
Rekomendacja Prezesa AOTM	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 inie ctabile, stosowanego w ramach programu lekowego "Leczenie spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-61; I-63; I-69)"
Stanowisko Rady Przejrzystości	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 spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)
Stanowisko Rady Przejrzystości	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 spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”
Stanowisko Rady Przejrzystości	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 spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”
Wytyczne AOTMiT	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.).

15. Załączniki

- Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Zał. 2. Aktualny program lekowy B.57